

Geodetiche della vita: la struttura riemanniana dello spazio evolutivo e il problema della necessità darwiniana

CAPITOLO I — Il problema della cecità: teleologia, contingenza e la struttura della selezione

I.1 — L'eredità aristotelica e la profondità del problema teleologico

Nella storia del pensiero naturale una linea di tensione attraversa due millenni e mezzo senza dissolversi, una tensione che non è riducibile a un semplice contrasto tra visioni del mondo né a una disputa terminologica sulla parola «fine»: è la questione se i processi biologici possiedano un orientamento intrinseco verso qualcosa, o se la direzionalità apparente della vita — il fatto che un embrione diventi un adulto, che un organo serva una funzione, che una specie si adatti all'ambiente — sia un'illusione prodotta da meccanismi del tutto privi di scopo, una proiezione antropomorfa su un substrato materiale indifferente. La risposta aristotelica a questa domanda costituisce uno degli edifici concettuali più coerenti e longevi dell'intera tradizione filosofica occidentale, e la sua demolizione — o più esattamente, la sua sostituzione con un'architettura alternativa di straordinaria potenza esplicativa — richiese l'intera potenza intellettuale di un secolo intero, il diciannovesimo, e non ha ancora esaurito le sue risonanze filosofiche nel ventunesimo.

Aristotele aveva articolato la questione con uno strumento concettuale di grande raffinatezza: la dottrina delle quattro cause, che non è semplicemente una classificazione delle risposte possibili alla domanda «perché una cosa esiste?» bensì una mappa della struttura logica di qualunque spiegazione adeguata di un fatto naturale. La causa materiale — ὕλη — riguarda la materia di cui una cosa è composta, e risponde alla domanda su ciò di cui essa è fatta. La causa formale — εἶδος — concerne la struttura, il pattern, l'organizzazione che quella materia realizza, e risponde alla domanda su ciò che la cosa è nella sua determinatezza. La causa efficiente — ἀρχὴ τῆς κινήσεως — individua il

processo, l'agente o l'evento che ha prodotto la cosa, e risponde alla domanda su ciò che l'ha generata. La causa finale — *τέλος* — è il fine, l'obiettivo verso cui il processo tende e che lo spiega in ultima istanza, rispondendo alla domanda su ciò in vista di cui la cosa è come è.

Nei trattati biologici, segnatamente nelle parti degli animali, nella generazione degli animali e nell'anima, Aristotele insiste con una precisione e una pertinacia che non hanno paragoni nella letteratura filosofica successiva sulla necessità della causa finale per qualunque spiegazione adeguata dei fenomeni viventi. Non si tratta di un'aggiunta decorativa al resoconto causale-efficiente: per Aristotele la causa finale è causalmente anteriore alle altre nel senso che orienta e seleziona le cause efficienti e materiali che realizzano l'organismo. La mano è fatta di ossa, tendini e muscoli disposti in quel modo particolare perché ha la funzione di afferrare; il cuore ha quella struttura perché è ciò in forza di cui il sangue circola; gli occhi si formano nell'embrione attraverso una cascata di eventi molecolari e cellulari perché la visione è la funzione che li giustifica. L'occhio è per vedere, e questo «per» non è una metafora: è una relazione causale reale, anche se di un tipo diverso dalla causazione efficiente.

Il punto filosoficamente cruciale — e sistematicamente frainteso nella letteratura secondaria, persino in quella di altissimo livello — è che la teleologia aristotelica non richiede in alcun modo una mente che deliberatamente persegua il fine, un artigiano divino che progetti l'organismo come il fabbricante progetta lo strumento. Aristotele è esplicito su questo. La natura agisce «per un fine» nello stesso senso in cui l'arte agisce per un fine, ma senza deliberazione né previsione conscia: «è manifesto che la natura è una causa e che agisce per qualcosa. Poiché nelle cose che si producono e sono per natura, le successive si producono sempre o in questa maniera o per la maggior parte, e delle stazioni di cielo e delle stagioni dell'anno e di tutte le cose naturali, questo è vero» (Fisica, II, 8, 198b). La necessità teleologica della natura non è quella del piano mentale deliberato ma quella della congruenza strutturale: il processo embriogenetico è organizzato in modo che l'adulto ne risulti come esito necessario non perché l'embrione «voglia» diventare adulto, ma perché la forma adulta è il principio ordinatore immanente al processo stesso. Il *λόγος* — la forma — della cosa è causalmente operante nella catena degli eventi poiché è la natura propria del vivente tendere verso di essa, così come è la natura del fuoco salire e della pietra cadere.

Questa struttura argomentativa — la causa finale come principio immanente di organizzazione, non come piano trascendente — è di straordinaria sofisticazione, e la sua distinzione rispetto alla teleologia estrinseca del creazionismo è assoluta. Aristotele avrebbe trovato altrettanto insoddisfacente un orologiaio divino quanto un meccanismo puramente efficiente: l'uno perché trascende la natura, l'altro perché non la spiega. La forma immanente è la soluzione aristotelica a un problema

genuino: come si spiega che i processi naturali producano sistemi funzionali senza che nessuno li abbia progettati? La risposta è che la forma è già nel processo, non come causa efficiente che spinge dall'inizio verso l'esito, ma come struttura che permea l'intero sviluppo e lo rende quello che è.

La critica meccanicista seicentesca — da Descartes a Boyle, da Hobbes a Gassendi — demolì questa teleologia immanente non confutandola direttamente ma sottraendole il terreno: se la natura è un meccanismo, se tutto ciò che accade è il risultato di urti tra corpuscoli mossi da impulsi, allora la causa finale non è una causa reale ma un'astrazione comoda, una descrizione di ciò che accade senza spiegazione di come accada. La rivoluzione meccanicista non negò che gli organismi possiedano funzioni — negarlo sarebbe stato troppo clamorosamente contrario all'evidenza — ma sostenne che la funzione è un fenomeno descrittivo, non una causa reale. Le funzioni biologiche esistono agli occhi dell'osservatore che le attribuisce agli organi; nella natura non ci sono funzioni, ci sono solo processi.

Darwin non smantellò la teleologia aristotelica con una confutazione diretta: l'approccio darwiniano è più sottile, più radicale, e in un certo senso più rispettoso del problema aristotelico di quanto lo fosse il meccanicismo cartesiano. Non argomenta che la causa finale sia falsa — non nega che gli occhi servano a vedere, che i cuori servano a pompare il sangue, che le ali servano al volo — ma argomenta che essa è superflua nel senso causale preciso: tutti i fenomeni ai quali Aristotele applicava la spiegazione teleologica possono essere resi conto altrettanto bene, e in modo molto più economico in termini di presupposti, attraverso un meccanismo puramente causale-efficiente che non fa alcun riferimento al fine. Quel meccanismo è la selezione naturale operante su variazione ereditabile in una popolazione di organismi che competono per risorse limitate.

La struttura logica dell'argomento darwiniano è formalmente irreprensibile, e la sua forza non deriva dall'osservazione empirica soltanto — che in essa trova la sua giustificazione — ma dalla coerenza interna. Dato che gli individui di una popolazione variano nei loro caratteri ereditabili, dato che questa variazione influenza le probabilità di sopravvivenza e di riproduzione in modo sistematico, e dato che i discendenti tendono ad assomigliare ai loro genitori nei caratteri ereditati, allora nel corso delle generazioni la composizione della popolazione si sposta inevitabilmente nella direzione dei caratteri più vantaggiosi. Non occorre alcun fine, alcuna intenzione, alcuna previsione del futuro, alcuna forma immanente come principio ordinatore: il risultato adattativo — la struttura che «sembra» progettata per un fine — emerge necessariamente dalla struttura del processo selettivo. L'occhio sembra progettato per vedere non perché qualcuno o qualcosa abbia voluto che vedesse, ma perché gli individui con varianti ottiche più efficaci hanno lasciato

mediamente più discendenza nel corso di generazioni numericamente incomputabili.

I.2 — La cecità e la sua struttura interna

Richard Dawkins, nel volume del 1986 dedicato a quello che egli chiama *The Blind Watchmaker*, ha reso popolare questa intuizione attraverso una metafora destinata a diventare una delle più influenti nella biologia del Novecento: la selezione naturale imita un progettista perspicace, accumula informazione funzionale nelle strutture biologiche generazione dopo generazione, costruisce organi e comportamenti di straordinaria complessità adattativa, ma lo fa senza avere né visione prospettica né intenzionalità di sorta. La cecità è essenziale, non accidentale; è costitutiva del meccanismo, non un suo difetto epistemico. Un orologiaio vedente sa dove sta andando, anticipa il prodotto finale, orienta ogni passo verso un risultato previsto: la selezione naturale non sa nulla del passaggio successivo, non ha alcuna rappresentazione del futuro, agisce esclusivamente sulle differenze di riproduzione presenti nella popolazione corrente.

L'efficacia retorica e concettuale di questa metafora è innegabile, e la sua polemica contro il revival creazionista dell'argomento di William Paley — un orologio trovato per caso su una brughiera rivela necessariamente un orologiaio intelligente, e la complessità degli organismi viventi è analoga alla complessità dell'orologio e dunque rivela parimenti un progettista — è giustificata e ben condotta. Dawkins risponde che l'analogia è mal posta non perché la complessità biologica non richieda spiegazione, ma perché il processo che la produce è strutturalmente diverso dall'attività di un artigiano vedente: è un processo cumulativo, orientato da ogni singolo passo dalla selezione passata piuttosto che dalla previsione futura, capace di costruire complessità arbitraria attraverso l'accumulazione di innumerevoli passi elementari ciascuno dei quali è selezionato per il suo vantaggio immediato. La complessità biologica non sorge in un colpo solo — come dovrebbe se fosse il risultato di un progetto — ma si accumula gradualmente, con ogni struttura complessa che presuppone la preesistenza di strutture meno complesse dalle quali si è differenziata.

Tuttavia, precisamente in questa formulazione si nasconde una tensione filosofica che la metafora non risolve, e che anzi aggrava portandola alle sue conseguenze. Se la selezione è orientata — se ha una direzione precisa determinata dalla struttura del processo selettivo in ogni istante — in quale senso è davvero cieca? Cieca rispetto al futuro distante, certamente. Ma chiarissima — necessariamente, strutturalmente chiarissima — rispetto alla direzione immediata, rispetto al passo successivo, rispetto a quello che Dawkins stesso chiama il «vantaggio immediato». Un processo che aumenta monotonamente la fitness media della popolazione non è un processo casuale: è un processo con una struttura di orientamento definita, anche se questa struttura non è quella di un agente intenzionale che piani la storia evolutiva a lungo termine. La

cecità che Dawkins descrive è la cecità rispetto al futuro distante, ma questo è perfettamente compatibile con una chiarezza — una necessità, si potrebbe dire — riguardo alla direzione locale, alla direzione del gradiente della fitness nel senso che verrà precisato matematicamente nel corso di questa monografia.

La tensione si approfondisce quando si consideri il seguente fatto: il processo che Dawkins descrive come «cieco» produce, attraverso passi tutti locali e privi di previsione, strutture globali che mostrano convergenza. Organismi filogeneticamente distantissimi — mammiferi e cefalopodi, per esempio — sviluppano occhi strutturalmente simili attraverso storie evolutive del tutto indipendenti. Pesci, cetacei e ittiosauri convergono su morfologie idrodinamiche quasi identiche nonostante le loro origini radicalmente diverse. Uccelli e mammiferi sviluppano strutture nervose analoghe — non omologhe, ma funzionalmente equivalenti — per compiti cognitivi simili. Simon Conway Morris ha documentato questa convergenza evolutiva in modo esteso e sistematico, sostenendo che essa rivela la presenza di un «spazio» dei fenotipi possibili che ha una struttura propria — non arbitraria, non caotica — che canalizza l'evoluzione verso soluzioni ricorrenti. L'orologiaio è cieco, ma lo spazio in cui si muove ha una forma; e quella forma non è indifferente alle traiettorie che vi si percorrono.

Ed è precisamente questa forma — la geometria dello spazio in cui i processi evolutivi si svolgono — che costituisce l'oggetto centrale della presente monografia. La questione che emerge non è se la selezione abbia una direzione: questo è fuori discussione sia per Darwin sia per i suoi critici. La questione è quale sia la natura di quella direzione. È una direzione puramente contingente, dipendente dai particolari storici della variazione disponibile, del paesaggio adattativo locale, della sequenza degli eventi ambientali che hanno caratterizzato la storia di ogni singolo lignaggio? O è una direzione necessaria nel senso geometrico preciso, derivante dalla struttura intrinseca dello spazio in cui i processi evolutivi si svolgono, uno spazio che ha una propria geometria indipendente dai dettagli storici particolari? La risposta che questa monografia intende articolare è che entrambe le dimensioni sono reali e presenti, che non si escludono ma si distribuiscono su livelli distinti della descrizione, e che la geometria riemanniana — più specificamente, la teoria delle varietà di Riemann munite della metrica di Fisher-Rao — offre lo strumento concettuale per tenere insieme questa doppia struttura senza cadere né nel determinismo di stampo spenceriano né nella contingenza radicale di Gould.

I.3 — Il teorema fondamentale di Fisher e la direzionalità della selezione

Ronald Aylmer Fisher, nella monumentale sintesi del 1930 intitolata *The Genetical Theory of Natural Selection*, introdusse nella biologia teorica una proposizione che possiede i tratti formali di un principio fisico

fondamentale — la compattezza della formulazione, la generalità della validità, la profondità delle implicazioni — e che Fisher stesso considerava la sua scoperta più importante, paragonabile per rilievo alla seconda legge della termodinamica: il teorema fondamentale della selezione naturale. Nella forma che verrà qui adottata, adeguatamente modernizzata nel linguaggio, esso afferma che la velocità di incremento della fitness media di una popolazione è, in ogni istante temporale, uguale alla varianza genetica in fitness di quella medesima popolazione. In notazione esplicita, denotando con $f(t)$ la fitness media pesata sulle frequenze alleliche correnti $p(t)$ e con $\text{Var}(f)$ la varianza della fitness calcolata rispetto alla distribuzione $p(t)$:

$$df/dt = \text{Var}(f) = \sum_i p_i(t) \cdot [f_i - f(t)]^2$$

dove f_i è la fitness dell'allele A_i e la somma è estesa a tutti gli n alleli presenti nella popolazione al tempo t .

Questa equazione, nella sua semplicità formale che non deve ingannare circa la profondità del contenuto, è straordinariamente densa di conseguenze. Il lato sinistro è la derivata temporale della fitness media lungo la traiettoria evolutiva della popolazione — misura quanto rapidamente la «qualità» biologica media della popolazione stia cambiando nel tempo. Il lato destro è la varianza della fitness nella popolazione corrente — misura quanto siano disomogenei i contributi riproduttivi dei diversi alleli presenti. La varianza è per definizione una quantità non negativa: è il valor medio del quadrato degli scarti dalla media, e il quadrato di qualunque numero reale è non negativo. L'uguaglianza tra df/dt e $\text{Var}(f)$ implica pertanto che $df/dt \geq 0$ in ogni istante: la fitness media è una funzione non decrescente del tempo lungo qualunque traiettoria evolutiva governata esclusivamente dalla selezione naturale. Non è una tendenza statistica, non è un fenomeno medio su molte popolazioni: è una proprietà esatta, puntuale, valida in ogni singolo istante lungo ogni singola traiettoria.

La profondità del risultato va però ben oltre questa monotonicità. La velocità di incremento non è una costante fissata dall'esterno, non è una funzione arbitraria della fitness corrente, non dipende da alcun parametro del sistema eccetto la distribuzione presente della variazione nella fitness. Quando la variabilità nella fitness è elevata — quando esistono grandi differenze tra alleli in termini di sopravvivenza e riproduzione, quando la popolazione è geneticamente eterogenea in modo biologicamente rilevante — la selezione opera con rapidità, e la fitness media si sposta velocemente. Quando la variabilità è esaurita — quando gli alleli presenti hanno tutti fitness quasi identiche, quando la selezione ha «consumato» la variazione su cui operava — la selezione rallenta fino a fermarsi, e la dinamica evolutiva entra in un regime dominato dalla deriva genetica e dalla mutazione.

Questa proprietà di autolimitazione è forse la più importante conseguenza del teorema fondamentale, quella che distingue la selezione naturale da qualunque processo fisico dissipativo ordinario. Un gas si espande finché non riempie tutto il volume disponibile; un corpo caldo si raffredda finché non raggiunge l'equilibrio termico con l'ambiente; un pendolo smorzato rallenta finché non si arresta. In tutti questi casi, il processo dissipativo ha un tasso determinato da parametri del sistema — il gradiente di pressione, la differenza di temperatura, la forza di attrito — che sono in parte esterni al sistema stesso. La selezione naturale, invece, porta con sé il proprio «carburante» — la varianza della fitness — e lo consuma nel produrre cambiamento adattativo: non c'è un ritmo esterno imposto al processo, ma il ritmo stesso del processo dipende dalla variabilità che il processo distrugge nell'operare.

Per apprezzare ulteriormente la profondità del teorema di Fisher, è istruttivo il confronto con la seconda legge della termodinamica, confronto che Fisher stesso aveva in mente e che lo portò a ritenere di aver formulato la legge biologica fondamentale, analoga alla seconda legge ma con il segno invertito — l'entropia cresce, ma la fitness media cresce anch'essa, e se la crescita dell'entropia descrive la degradazione dei sistemi fisici, la crescita della fitness descrive il progresso dei sistemi biologici. L'analogia è seducente ma problematica sotto aspetti importanti. La seconda legge della termodinamica è un risultato statistico — una proposizione sulla probabilità schiacciante che sistemi con moltissimi gradi di libertà evolvano verso stati di massima entropia — e il suo carattere di legge universale emerge precisamente da questa natura statistica: le fluttuazioni che porterebbero un sistema lontano dall'equilibrio termodinamico sono possibili ma incomparabilmente improbabili rispetto alle fluttuazioni che lo avvicinano all'equilibrio. Il teorema fondamentale di Fisher, al contrario, è una proprietà esatta della dinamica deterministica delle frequenze alleliche, indipendente dal numero di alleli o dalla dimensione della popolazione, valida anche per popolazioni con soli due alleli in cui non ha senso parlare di limiti statistici.

Le critiche successive al teorema fondamentale — in particolare quelle elaborate da George Robert Price negli anni Settanta del Novecento e, con strumenti tecnici più affinati, da Warren Ewens nei decenni successivi — hanno mostrato che l'interpretazione originale di Fisher era parzialmente imprecisa. Il teorema nella sua forma semplice — $df/dt = \text{Var}(f)$ — vale esattamente per fitness costanti, vale a dire per funzioni di fitness f_i che non dipendano dalle frequenze alleliche correnti. Nel caso di fitness dipendenti dalla frequenza allelica — come avviene nella selezione dipendente dalla frequenza in senso stretto, nella selezione sessuale con preferenze dinamiche, nelle interazioni di tipo gioco evolutivo tra fenotipi comportamentali — la variazione della fitness media include un termine aggiuntivo legato alla covarianza tra le variazioni di fitness e le variazioni di frequenza, termine che può essere negativo, rendendo possibile localmente $df/dt < 0$ lungo le orbite

periodiche di certi sistemi. L'interpretazione di Price, che risulterà cruciale nel Capitolo IV dedicato all'equazione che porta il suo nome, distingue la variazione della fitness media in una componente dovuta alla selezione — il contributo dovuto al cambiamento delle frequenze a valori di fitness fissati, sempre non negativo — e una componente dovuta alla variazione delle fitness stesse mentre la popolazione si sposta nello spazio delle frequenze, di segno arbitrario. Il teorema fondamentale nel senso «parziale» di Fisher si riferisce solo alla prima componente: la risposta selettiva della fitness media è sempre non negativa, ed è uguale alla varianza genetica in fitness.

Nonostante questa complicazione tecnica, che ne chiarisce la portata senza diminuirne la profondità, il nucleo geometrico del risultato rimane integro. Come mostreremo nel Capitolo III, la riformulazione del teorema fondamentale nella struttura riemanniana della varietà di Shahshahani ne rivela una faccia che la formulazione originale non permetteva di cogliere: la velocità evolutiva misurata nella metrica intrinseca dello spazio evolutivo è sempre esattamente uguale alla radice quadrata della varianza della fitness, non come teorema aggiuntivo ma come tautologia geometrica, come identità definitoria che risulta dall'identificazione tra la dinamica selettiva e il flusso gradiente.

I.4 — Tre concezioni della selezione naturale

La letteratura della filosofia della biologia e della biologia teorica abbonda di definizioni non equivalenti della selezione naturale, e la confusione tra queste definizioni produce paradossi e controversie che, una volta riconosciuta la loro origine terminologica, risultano in larga misura evitabili. Prima di addentrarsi nella costruzione matematica, è indispensabile chiarire quale concezione si intende formalizzare e per quale ragione, e argomentare che la concezione geometrica incorpora le altre due come casi speciali o come proiezioni a diversi livelli della medesima struttura profonda.

La prima concezione, che nella letteratura anglofona va sotto la denominazione di selezionismo statistico nella formulazione elaborata da Elliott Sober e in seguito sviluppata da Richard Lewontin, identifica la selezione con una relazione statistica a livello di popolazione tra caratteri fenotipici e successo riproduttivo differenziale. Su questa lettura, la selezione non è una forza che opera meccanicamente sui singoli organismi o sui loro genotipi, ma è una descrizione del pattern statistico che emerge quando si considera la covarianza tra la variazione nei caratteri e la variazione nella fitness. Il pregio di questo approccio è la sua neutralità rispetto ai meccanismi: la selezione opera, su questo resoconto, qualunque sia il substrato fisico che produce la variazione ereditabile, qualunque sia il livello gerarchico al quale la si osservi, qualunque sia il meccanismo molecolare che realizza la trasmissione. Il difetto, di natura ontologica, è che la concezione statistica tende a rendere la selezione stessa una proprietà relazionale e dipendente dal livello di descrizione

adottato, e dunque a privare la selezione della robustezza ontologica che ne giustificerebbe la trattazione come causa reale dei fenomeni evolutivi.

La seconda concezione, quella causale nelle versioni elaborate da Robert Brandon e successivamente da Denis Walsh, afferma che la selezione è un processo causale genuino che produce la divergenza delle frequenze genotipiche attraverso la trasmissione differenziale di varianti, e che ha proprietà nomologiche proprie non riducibili alle interazioni causali tra singoli organismi. Su questa lettura, la selezione è una legge a livello di popolazione — analoga in questo aspetto alle leggi della termodinamica statistica, che descrivono il comportamento macroscopico di sistemi complessi senza fare riferimento ai dettagli microscopici — e la sua spiegazione causale del perché certe frequenze aumentino e altre diminuiscano è irriducibile a qualunque resoconto che facesse riferimento alle singole vicende riproduttive dei singoli organismi. Il vantaggio è la chiarezza ontologica e la possibilità di distinguere la selezione dalla deriva genetica come processi causali distinti, con effetti separabili. Il suo difetto è teorico: pone il problema di come una proprietà di popolazione — la selezione come causa — possa essere causalmente operante rispetto a eventi individuali, senza incorrere in un'ontologia di entità sovraindividuali sospettamente olistica.

La terza concezione, quella geometrica che si sviluppa nelle pagine che seguono, non si contrappone alle prime due ma propone un livello di descrizione diverso e in un certo senso più fondamentale: la selezione è il flusso gradiente della fitness media sulla varietà riemanniana degli stati evolutivi, munita della metrica di Fisher-Rao che si identificherà con la metrica di Shahshahani nello spazio delle frequenze alleliche. Questa concezione eredita dalle prime due i loro pregi fondamentali: è causale nel senso tecnico preciso che specifica un campo vettoriale, una velocità in ogni punto dello spazio degli stati, e questo campo è determinato dalla struttura matematica intrinseca del sistema biologico; ma è anche geometrica nel senso che la forma del flusso — le sue traiettorie, la sua velocità, la sua curvatura, la struttura dei suoi punti critici — è determinata dalla metrica dello spazio, non da parametri biologici arbitrari scelti ad hoc.

La concezione geometrica dissolve il problema del livello di descrizione perché la metrica di Shahshahani è determinata, come mostreremo attraverso il teorema di Chentsov nel capitolo successivo, dalla sola struttura statistica delle distribuzioni di probabilità su un insieme finito — una struttura che non dipende da quale livello biologico si scelga di descrivere, ma è intrinseca alla matematica dello spazio delle frequenze. La selezione su qualunque substrato biologico che produca variazione ereditabile in frequenze di varianti si dispiega nello stesso spazio geometrico e segue lo stesso flusso gradiente: la geometria è invariante rispetto al contenuto biologico specifico, mentre il contenuto biologico

specifica i valori della funzione di fitness che determina quale particolare flusso gradiente si realizzi su quella varietà.

I.5 — La questione della necessità geometrica e la risposta strutturalista

La distinzione filosoficamente più rilevante per gli scopi di questa monografia non è quella, ormai storicamente consumata, tra teleologia e meccanicismo — questa è la dicotomia del diciannovesimo secolo che Darwin ha storicamente dissolto, anche se la dissoluzione è più sottile di quanto la vulgata popolare lasci credere — ma quella, ben più finemente tracciata, tra necessità geometrica e contingenza storica. Comprendere questa distinzione richiede di disambiguare il termine «necessità», che nella tradizione filosofica porta con sé un fascio di significati distinti che, se confusi, producono pseudoproblemi di soluzione impossibile.

La necessità logica è quella della tautologia o della dimostrazione matematica: la congiunzione di una proposizione con la sua negazione è necessariamente falsa in qualunque contesto interpretativo; il teorema di Pitagora è necessariamente vero in ogni geometria euclidea. Questa forma di necessità è assoluta e indipendente da qualunque fatto empirico sul mondo. La necessità causale è quella delle leggi fisiche nella loro formulazione deterministica classica: dato lo stato iniziale del sistema e le forze in gioco, la traiettoria successiva è univocamente determinata dalle equazioni del moto — necessitata, nel senso che nessuna variazione delle condizioni iniziali potrebbe produrre una traiettoria diversa da quella prescritta dalla legge. La necessità geometrica, che è il tipo rilevante per il problema che ci occupa, è quella delle proprietà che derivano dalla struttura dello spazio in cui i processi si svolgono, indipendentemente dai dettagli specifici di quei processi.

Un paradigma illuminante proviene dalla meccanica analitica nella sua formulazione geometrica moderna. Il principio di minima azione afferma che le traiettorie fisicamente realizzate da un sistema meccanico conservativo sono quelle che rendono stazionario il funzionale d'azione:

$$S[q] = \int_0^T L(q(t), \dot{q}(t), t) dt$$

dove $L = T - V$ è la lagrangiana del sistema, differenza tra energia cinetica e potenziale. Questo principio è equivalente alle equazioni di Eulero-Lagrange e dunque alle equazioni del moto, ma lo formula come una proprietà globale delle traiettorie: le traiettorie fisicamente realizzate sono gli estremi dell'azione nell'insieme di tutte le traiettorie ammissibili con le stesse condizioni al contorno. Non c'è nulla di teleologico in questo: non si afferma che il sistema meccanico «voglia» minimizzare l'azione, né che anticipi un risultato finale e si diriga verso di esso. Si afferma soltanto che le traiettorie fisicamente realizzate soddisfano un principio variazionale, e questo principio è una proprietà geometrica

dello spazio delle traiettorie. Il sistema non sa nulla dell'azione; ma l'azione descrive esattamente dove il sistema va.

In modo del tutto analogo, la selezione naturale non «vuole» massimizzare la fitness media, non «mira» al picco adattativo, non ha alcuna rappresentazione del proprio fine. Ma la struttura dello spazio evolutivo — la sua metrica, il suo campo scalare di fitness, la geometria del flusso gradiente — determina con necessità geometrica dove la selezione porta in ogni punto dello spazio, dato il punto di partenza. La necessità non è quella del destino teleologico — il *télos* aristotelico — ma quella della traiettoria sul campo vettoriale. Dato un campo vettoriale su una varietà e un punto iniziale, la traiettoria è determinata: non da un fine, ma dalla struttura locale del campo in ogni punto.

La contingenza storica, nel contrasto con la necessità geometrica, riguarda le condizioni iniziali: quale sia il punto di partenza nel simpleso delle frequenze alleliche, quale sia la configurazione del paesaggio di fitness al momento in cui la selezione comincia a operare, quale sia stata la sequenza di mutazioni e di eventi ambientali che hanno condotto il sistema evolutivo alla sua configurazione attuale. La contingenza storica è la dimensione sulla quale Gould ha insistito con maggiore vigore, specialmente nel suo saggio del 1989 dedicato ai fossili di Burgess Shale, *Wonderful Life*: se si riavvolgesse il nastro della vita e lo si facesse ripartire dall'inizio con condizioni iniziali infinitesimalmente diverse, il risultato sarebbe radicalmente diverso da quello che osserviamo, al punto che nulla di simile agli esseri umani — o forse a qualunque vertebrato — necessariamente emergerebbe. I fili di Burgess Shale, nelle letture di Gould, testimoniano una radiazione evolutiva che avrebbe potuto seguire percorsi completamente distinti da quelli che hanno effettivamente condotto ai piani corporei della fauna attuale.

La tesi geometrica che questa monografia sviluppa non nega la contingenza storica; la riconosce come reale e come componente ineliminabile di qualunque descrizione adeguata dell'evoluzione. Quello che la tesi geometrica afferma è che la contingenza storica riguarda le condizioni iniziali — quale regione del simpleso la popolazione occupa all'inizio del processo evolutivo — e non la struttura del flusso che governa quel processo. Il flusso stesso — il campo vettoriale gradiente della fitness media nella metrica di Shahshahani — è necessario nel senso geometrico: è determinato dalla struttura dello spazio evolutivo con la stessa necessità con cui le geodetiche di una varietà riemanniana sono determinate dalla sua metrica. Due popolazioni con la stessa distribuzione iniziale di frequenze alleliche e la stessa funzione di fitness seguiranno la stessa traiettoria evolutiva: la struttura del flusso è ripetibile e deterministica, anche se il punto di partenza è contingente.

Questa distinzione — necessità del flusso, contingenza delle condizioni iniziali — permette di riconciliare la posizione di Gould sulla contingenza con quella di Conway Morris sulla convergenza in modo

non eclettico, non come compromesso empirico, ma come riconoscimento di due dimensioni reali della struttura geometrica dell'evoluzione. Conway Morris ha documentato con meticolosità la ricorrenza di strutture biologiche simili in lignaggi filogeneticamente distanti — l'occhio del polipo e quello dei vertebrati, le morfologie idrodinamiche di pesci, cetacei e ittiosauri, le strutture cognitive di uccelli e mammiferi — sostenendo che questa convergenza riflette la struttura necessaria dello spazio adattativo: le stesse funzioni biologiche sono raggiunte dagli stessi principi strutturali perché le soluzioni ottime nello spazio delle strutture biologiche sono poche e ben localizzate, come attrattori di un campo vettoriale. La risposta geometrica è che tanto Gould quanto Conway Morris hanno ragione, ma su dimensioni distinte della realtà evolutiva: la contingenza riguarda quale tra le diverse soluzioni ottimali venga raggiunta da un dato lignaggio — questo dipende dal percorso storico, dalle condizioni iniziali, dalla sequenza di eventi stocastici — mentre la necessità riguarda la struttura del paesaggio adattativo che definisce dove si trovano quelle soluzioni ottimali, la geometria che le crea come attori del campo vettoriale selettivo. Lo spazio evolutivo è curvo, e la curvatura crea attrattori e selle che strutturano l'insieme delle traiettorie possibili; ma quale traiettoria una data popolazione percorra è contingente rispetto al punto di partenza e alla sequenza di perturbazioni stocastiche lungo il cammino.

Si comprenderà meglio questa struttura a doppio livello — necessità locale del flusso, contingenza globale delle condizioni — quando, nel Capitolo V, si mostrerà che l'epistasi tra loci genici si manifesta come curvatura dello spazio evolutivo in senso rigoroso, e che la curvatura positiva produce convergenza delle traiettorie evolutive indipendenti mentre la curvatura negativa produce la loro divergenza. La geometria dello spazio evolutivo non è omogenea nel senso banale di essere piatta e priva di struttura: è una varietà curva, con una topologia che può cambiare qualitativamente nelle transizioni evolutive maggiori, e questa struttura determina in modo necessario, per ogni punto dello spazio, la direzione in cui la selezione opera, la velocità con cui opera, la probabilità che due popolazioni che partono da condizioni iniziali vicine convergano o divergano nel corso del tempo evolutivo.

I.6 — La proposta centrale e l'architettura dell'argomentazione

La proposta centrale che questa monografia intende articolare, sviluppare e sostanziare matematicamente è la seguente: la selezione naturale, nella sua componente deterministica e per fitness costanti, è esattamente il flusso gradiente della fitness media f rispetto alla metrica riemanniana di Shahshahani sullo spazio delle frequenze alleliche. Questa proposizione — nella forma $\dot{p} = \text{grad}_{g^S} f$ dove grad_{g^S} denota il gradiente riemanniano nella metrica g^S di Shahshahani — non è un'approssimazione né una metafora: è un'identità esatta, dimostrabile in

modo elementare come si vedrà nel Capitolo III, che rivela la struttura geometrica profonda della dinamica selettiva.

Le implicazioni di questa identificazione sono di grande portata e si sviluppano lungo più direzioni. Dal punto di vista matematico, l'identificazione permette di applicare all'evoluzione tutti gli strumenti della geometria riemanniana e dell'analisi su varietà: il teorema di Chentsov sull'unicità della metrica, il calcolo delle geodetiche attraverso la rappresentazione sferica, la teoria della curvatura e le equazioni di Jacobi per la deviazione geodetica, il teorema di Liouville per la struttura simplettica dell'evoluzione sessuale. Dal punto di vista biologico, essa traduce il teorema fondamentale di Fisher in un enunciato geometrico — la velocità evolutiva nella metrica intrinseca è uguale alla radice della varianza della fitness — e identifica l'epistasi tra loci genici come curvatura dello spazio evolutivo nel piano misto corrispondente. Dal punto di vista filosofico, essa fornisce la risposta precisa al problema della necessità geometrica: la selezione è necessaria nel senso geometrico condizionale — data la struttura metrica dello spazio evolutivo, il campo vettoriale che ne risulta è univocamente determinato dalla funzione di fitness — pur mantenendo intatta la contingenza delle condizioni iniziali.

L'architettura dell'argomentazione che segue procede dal fondamento assiomatico verso le implicazioni concrete. Il Capitolo II costruisce la varietà di Shahshahani dal principio, derivando la metrica di Fisher-Rao come unica metrica geometricamente coerente sullo spazio delle distribuzioni di probabilità attraverso il teorema di Chentsov, calcolando i simboli di Christoffel e identificando la curvatura costante attraverso la rappresentazione sferica. Il Capitolo III stabilisce l'identità tra la dinamica selettiva e il flusso gradiente, dimostra il teorema fondamentale di Fisher in forma geometrica, e formula il principio variazionale globale per le traiettorie evolutive. Il Capitolo IV reinterpreta l'equazione di Price come derivata covariante nella metrica di Shahshahani, mostrando che la decomposizione selezione-trasmissione è geometricamente intrinseca e invariante per cambio di coordinate. Il Capitolo V identifica l'epistasi con la curvatura dello spazio evolutivo e ne ricava, attraverso le equazioni di deviazione geodetica di Jacobi, criteri quantitativi per la ripetibilità evolutiva. Il Capitolo VI costruisce la struttura simplettica dell'evoluzione sessuale e dimostra il teorema di Liouville evolutivo per la conservazione del volume simplettico. Il Capitolo VII interpreta le transizioni evolutive maggiori come discontinuità topologiche dello spazio evolutivo, utilizzando la teoria dei cobordismi per classificarne la struttura. I Capitoli VIII, IX e X sviluppano rispettivamente la teoria del tempo evolutivo intrinseco, le predizioni empiriche falsificabili che la teoria produce, e le implicazioni filosofiche conclusive per il problema della necessità darwiniana.

CAPITOLO II — La varietà di Shahshahani: costruzione assiomatica, proprietà intrinseche e teorema di unicità

II.1 — Lo spazio degli stati evolutivi: il simpleso come arena geometrica

Per formalizzare la struttura geometrica dell'evoluzione con la precisione che il problema richiede, il primo passo necessario è la definizione dello spazio in cui i processi evolutivi si svolgono — lo spazio degli stati, che nelle teorie fisiche costituisce l'arena in cui il dramma dinamico ha luogo. Nel caso della genetica delle popolazioni, questo spazio è determinato dalla natura stessa del problema: lo stato evolutivo di una popolazione è completamente descritto dalla distribuzione delle frequenze alleliche tra i tipi presenti, e la struttura geometrica della selezione è la struttura della curva che la distribuzione percorre nel tempo.

Consideriamo una popolazione ideale — a riproduzione panmittica, di dimensione idealmente infinita per trascurare gli effetti stocastici della deriva genetica, senza mutazione e senza migrazione — in cui n alleli $A_1, A_2, \dots, A_n$ competono in un singolo locus autosomale. Lo stato evolutivo della popolazione in ogni istante è completamente determinato dalla distribuzione delle frequenze alleliche $p = (p_1, p_2, \dots, p_n)$, dove p_i denota la proporzione di copie dell'allele A_i nell'insieme dei gameti della generazione corrente — o, equivalentemente, la probabilità che un individuo scelto a caso dalla popolazione porti l'allele A_i a quel locus, se la popolazione è aploide. Queste frequenze soddisfano due tipi di vincoli: la positività stretta $p_i > 0$ per ogni i , che corrisponde all'assunzione che tutti gli n alleli siano presenti nella popolazione in ogni istante (assunzione che si rilassa nella trattazione della frontiera nel paragrafo II.7), e il vincolo di normalizzazione $\sum_{i=1}^n p_i = 1$, che esprime il fatto che le frequenze sono proporzioni e sommano all'unità.

L'insieme di tutti gli stati evolutivi ammissibili è dunque l'interno aperto del simpleso standard $(n-1)$ -dimensionale:

$$\Delta_{-1} = \{ p = (p_1, \dots, p_n) \in \mathbb{R}^n : p_i > 0 \text{ per ogni } i = 1, \dots, n, \sum_i p_i = 1 \}$$

Il simpleso Δ_{-1} è una sottovarietà aperta dell'iperpiano affine $H = \{ x \in \mathbb{R}^n : \sum_i x_i = 1 \}$ di dimensione reale $n-1$, e come tale eredita da $\mathbb{R}^n$ la struttura differenziabile di varietà liscia. Per $n = 2$ alleli, si riduce all'intervallo aperto $(0, 1)$: lo spazio degli stati evolutivi per un locus biallelico è semplicemente la proporzione p_1 del primo allele, con $p_2 = 1 - p_1$ determinata automaticamente. Per $n = 3$ alleli, è il triangolo aperto nel piano — convesso, compatto se chiuso, con i tre vertici che corrispondono alle popolazioni monoalleliche. Per n alleli generici, è un

politopo convesso aperto di dimensione $n-1$ immerso nell'iperpiano di equazione $\sum_i p_i = 1$ in $\mathbb{R}^n$.

La struttura differenziabile di Δ_{-1} come varietà aperta permette di definire in ogni suo punto p lo spazio tangente $T\Delta_{-1}$. Poiché Δ_{-1} è immerso nell'iperpiano $H = \{\sum_i x_i = 1\}$, lo spazio tangente è lo stesso in ogni punto ed è il sottospazio di $\mathbb{R}^n$ consistente nei vettori che soddisfano il vincolo di somma nulla — le direzioni ammissibili per uno spostamento infinitesimo che mantenga la traiettoria nel simpleso:

$$T\Delta_{-1} = \{ v = (v_1, \dots, v_n) \in \mathbb{R}^n : \sum_i v_i = 0 \}$$

Questo spazio tangente — identico in ogni punto p , di dimensione $n-1$ — è il «campo dei vettori ammissibili»: qualunque flusso evolutivo deve, in ogni istante, avere un vettore di velocità che appartiene a questo sottospazio. La condizione $\sum_i \dot{p}_i = 0$ è automaticamente soddisfatta dalla dinamica replicatrice, come verificheremo nel Capitolo III.

La struttura differenziabile permette di definire curve nel simpleso — traiettorie evolutive — vettori tangenti a queste curve, forme differenziali, funzioni scalari come la fitness media. Ciò che manca per sviluppare la geometria completa è una metrica riemanniana: una scelta di prodotto scalare g sullo spazio tangente $T\Delta_{-1}$ per ogni punto p , che vari in modo liscio con p . La scelta di questa metrica è il passaggio cruciale che trasforma il simpleso da varietà generica a varietà di Shahshahani, e il teorema di Chentsov — che analizzeremo nel paragrafo II.3 — mostra che questa scelta non è arbitraria ma è imposta dalla struttura statistica del problema.

II.2 — La metrica di Fisher-Rao: derivazione dalla geometria dell'informazione

La metrica di Fisher-Rao fu introdotta nel contesto della teoria dell'inferenza statistica, non della genetica delle popolazioni, eppure la sua applicazione a questa seconda disciplina risulta non già forzata ma necessaria nel senso preciso che articoleremo attraverso il teorema di Chentsov. L'idea originale è elegante: poiché lo spazio delle distribuzioni di probabilità con supporto in $\{A_1, \dots, A_n\}$ è parametrizzato da vettori di frequenza p , la metrica naturale su questo spazio dovrebbe essere quella che misura la «separazione statistica» tra distribuzioni vicine — quanto difficile sia, sulla base di un campione di dati, distinguere due distribuzioni che differiscono per una quantità infinitesima nei loro parametri.

Per una famiglia parametrica di distribuzioni di probabilità $\{p(x; \theta) : \theta \in \Theta \subseteq \mathbb{R}^n\}$ con supporto su un insieme misurabile X , la matrice di informazione di Fisher in un punto θ è la matrice $n \times n$ con componenti:

$$G_{ij}(\theta) = \mathbb{E}_{\{p(\cdot; \theta)\}} \left[\frac{\partial}{\partial \theta_i} \log p(X; \theta) \cdot \frac{\partial}{\partial \theta_j} \log p(X; \theta) \right] \\ = \int_{\mathcal{X}} \left[\frac{\partial}{\partial \theta_i} \log p(x; \theta) \right] \left[\frac{\partial}{\partial \theta_j} \log p(x; \theta) \right] p(x; \theta) dx$$

dove $\mathbb{E}_{\{p(\cdot; \theta)\}}$ denota il valor medio rispetto alla distribuzione con parametro θ e lo «score» $\frac{\partial}{\partial \theta_i} \log p(X; \theta)$ è la derivata della log-verosimiglianza rispetto al parametro θ_i . La matrice $G(\theta)$ è simmetrica per definizione, e definita positiva sotto condizioni di regolarità standard, il che garantisce che essa definisca un prodotto scalare sullo spazio tangente — ovvero, una metrica riemanniana — in ogni punto θ dello spazio dei parametri:

$$ds^2 = \sum_i G_{ii}(\theta) d\theta_i d\theta_i$$

La profondità di questa scelta emerge dall'interpretazione statistica: la lunghezza infinitesima ds misura la «distinguibilità statistica» tra le distribuzioni con parametri θ e $\theta + d\theta$ nel senso della disuguaglianza di Cramér-Rao. Questa disuguaglianza fondamentale della statistica matematica afferma che la varianza di qualunque stimatore non distorto di θ_i è bounded inferiormente dalla quantità:

$$\text{Var}(\hat{\theta}_i) \geq [G(\theta)^{-1}]_{ii}$$

cioè dall'inverso dell'elemento diagonale corrispondente della matrice di informazione. Distribuzioni statisticamente simili — quelle per cui una qualunque procedura di test ha difficoltà a distinguere — sono vicine nella metrica di Fisher-Rao; distribuzioni facilmente discriminabili sono lontane. La distanza geodetica nella metrica di Fisher-Rao misura dunque il «costo informativo» della confusione tra distribuzioni.

Applichiamo ora questa costruzione alla famiglia più naturale per la genetica delle popolazioni: la famiglia multinomiale, cioè le distribuzioni di probabilità su un insieme finito $\{A_1, \dots, A_n\}$ con probabilità $p = (p_1, \dots, p_n)$. In questo caso, la distribuzione è completamente specificata dal vettore p , e lo spazio dei parametri è esattamente il semplice Δ_{n-1} . La log-verosimiglianza di un singolo campionamento — l'estrazione a caso di un allele dalla popolazione — è:

$$\log p(A; p) = \log p$$

Il punteggio (score) rispetto alla componente p_i , per $k \neq n$, è:

$$\frac{\partial}{\partial p_i} \log p(A; p) = \delta_{ik} / p_i$$

dove δ_{ik} è il simbolo di Kronecker. Occorre prestare attenzione al fatto che non tutti i p_i sono liberi — il vincolo $\sum_i p_i = 1$ impone $p_n = 1 - \sum_{i=1}^{n-1} p_i$ —

$\sum_{i=1}^{n-1} p_i$ — ma, trattando le componenti come parametri soggetti al vincolo e calcolando il tensore di informazione nella rappresentazione intrinseca, si ottiene:

$$G_{ij}(p) = \sum_{\alpha=1}^n p(\alpha; p) \cdot (\partial \log p(\alpha; p) / \partial p_i) \cdot (\partial \log p(\alpha; p) / \partial p_j) \\ = \sum_{\alpha=1}^n p \cdot (\delta_{i\alpha} / p_i) \cdot (\delta_{j\alpha} / p_j)$$

Poiché $\delta_{i\alpha} \cdot \delta_{j\alpha} = \delta_{ij}$ (i termini non nulli richiedono $k = i$ e $k = j$, cioè $i = j = k$), l'unica somma che sopravvive è quella con $k = i = j$:

$$G_{ij}(p) = \delta_{ij} \cdot p_i / (p_i^2) = \delta_{ij} / p_i$$

La metrica di Fisher-Rao sulla famiglia multinomiale è dunque la forma bilineare diagonale con componenti:

$$g_{ij}^S(p) = \delta_{ij} / p_i$$

che, applicata a un vettore tangente $v = (v_1, \dots, v_n)$ con $\sum_i v_i = 0$, produce la norma quadratica:

$$|v|_{\{p, S\}}^2 = \sum_{i=1}^n v_i^2 / p_i$$

Questa è precisamente la metrica di Shahshahani — introdotta da Siavash Shahshahani nel 1979 nel contesto della genetica delle popolazioni come metrica naturale sullo spazio dei semplici delle frequenze alleliche. L'identità tra la metrica di Fisher-Rao per la famiglia multinomiale e la metrica di Shahshahani non è una coincidenza né un risultato tecnico minore: è il fatto fondamentale che connette la teoria geometrica dell'informazione statistica alla geometria dell'evoluzione, e che conferisce alla metrica di Shahshahani il suo carattere di struttura intrinsecamente necessaria, non scelta arbitrariamente tra molte equivalenti.

È istruttivo confrontare la metrica di Shahshahani con la metrica euclidea piatta su Δ_{n-1} — quella che un approccio ingenuo potrebbe adottare come metrica «naturale» sullo spazio delle frequenze. La metrica euclidea assegna la norma quadratica:

$$|v|_{\{eucl\}}^2 = \sum_{i=1}^n v_i^2$$

che tratta tutte le componenti su piede di parità, indipendentemente dalla frequenza corrente p_i . La metrica di Shahshahani, invece, assegna al componente v_i il peso $1/p_i$, amplificando le variazioni negli alleli rari ($p_i \ll 1$) rispetto a quelle negli alleli comuni ($p_i \approx 1$). Questa ponderazione non è un artificio matematico: ha una giustificazione statistica precisa.

Un cambiamento di frequenza Δp_i in un allele raro con frequenza $p_i = 0,01$ è molto più «informativo» — richiede molti più eventi di campionamento per essere rilevato statisticamente — di un cambiamento identico Δp_i in un allele comune con frequenza $p_i = 0,5$. La metrica di Shahshahani incorpora questa asimmetria nella struttura geometrica dello spazio: le regioni vicino alla frontiera del simpleso, dove alcuni alleli sono rari, sono metricamente distanti dall'interno, riflettendo la difficoltà statistica di distinguere popolazioni con alleli rari ma di frequenza leggermente diversa.

II.3 — Il teorema di Chentsov: unicità della metrica e sua dimostrazione

Il teorema di Chentsov, dimostrato dal matematico russo Nikolai Nikolaevich Chentsov originariamente nel 1972 e poi rielaborato nella forma definitiva nel 1982, afferma che la metrica di Fisher-Rao è l'unica metrica riemanniana — a meno di un fattore scalare globale costante — sullo spazio delle distribuzioni di probabilità su un insieme finito che sia invariante rispetto alle mappe markoviane sufficienti. Questo risultato trasforma la scelta della metrica di Shahshahani da una convenzione opportuna a una necessità matematica: non si sceglie la metrica di Fisher-Rao perché è comoda o perché produce risultati belli, ma perché è l'unica metrica che soddisfi la condizione di coerenza informazionale elementare che qualunque misura di distanza tra distribuzioni dovrebbe soddisfare.

Prima di enunciare e dimostrare il teorema, è necessario precisare le definizioni. Una mappa markoviana è una trasformazione $\kappa: \Delta_{-1} \rightarrow \Delta_{-1}$ realizzata da una matrice stocastica $K = (K_{ij})$ con indici $i \in \{1, \dots, n\}$ e $j \in \{1, \dots, m\}$, tale che $K_{ij} \geq 0$ per ogni j, i e $\sum_j K_{ij} = 1$ per ogni i , e definita da:

$$(\kappa(p))_j = \sum_{i=1}^n K_{ij} p_i$$

La mappa κ rappresenta l'aggregazione dei dati: se la distribuzione originale p descrive le probabilità di n eventi, $\kappa(p)$ è la distribuzione ottenuta osservando solo uno dei m eventi aggregati j invece degli n eventi originali i — ogni osservazione dell'evento originale i produce l'evento aggregato j con probabilità K_{ij} . In termini di genetica delle popolazioni, κ rappresenta la proiezione da uno spazio genotipico più ricco a uno più grossolano: per esempio, la proiezione dalle frequenze degli aplotipi di un organismo diploide alle frequenze alleliche marginali.

La condizione che il teorema di Chentsov impone alla metrica è la seguente:

Condizione di monotonicità (data processing inequality nella terminologia dell'informazione). Una metrica riemanniana g su Δ_{-1}

soddisfa la condizione di monotonicità se, per ogni $m \geq 1$, ogni mappa markoviana $\kappa: \Delta_{-1} \rightarrow \Delta_{-1}$, ogni $p \in \Delta_{-1}$ e ogni vettore tangente $v \in T\Delta_{-1}$, si ha:

$$\|d\kappa(v)\|_{\langle \kappa(p), g \rangle}^2 \leq \|v\|_{\langle p, g \rangle}^2$$

In parole: la norma di un vettore tangente non può aumentare per effetto di una mappa markoviana. Aggregare variabili — osservare dati meno dettagliati — non può «creare» informazione; può solo ridurla o conservarla.

Teorema (Chentsov, 1982). L'unica metrica riemanniana su Δ_{-1} che soddisfa la condizione di monotonicità per tutte le mappe markoviane è, a meno di un fattore scalare positivo $c > 0$:

$$g(v, v) = c \cdot \sum_{i=1}^n v_i^2 / p_i$$

ovvero la metrica di Fisher-Rao (o, equivalentemente, di Shahshahani).

La dimostrazione si articola in quattro passi distinti, ciascuno dei quali ha un contenuto geometrico e informativo preciso.

Primo passo: le permutazioni sono isometrie. Qualsiasi permutazione σ dell'insieme $\{1, \dots, n\}$ degli alleli è una mappa markoviana biettiva, realizzata dalla matrice stocastica di permutazione $K_i = \delta_{i, \sigma(j)}$. L'immagine di $p = (p_1, \dots, p_n)$ tramite la permutazione σ è $(\sigma^*p) = p_{\sigma^{-1}(j)}$, che è la ridenominazione degli alleli. La mappa σ è invertibile con inversa σ^{-1} , che è anch'essa una permutazione e dunque una mappa markoviana. Applicando la condizione di monotonicità prima a σ e poi a σ^{-1} , si ottiene:

$$\begin{aligned} \|d\sigma(v)\|_{\langle \sigma(p), g \rangle}^2 &\leq \|v\|_{\langle p, g \rangle}^2 \quad (\text{per } \sigma) \\ \|d(\sigma^{-1})(\sigma(p))\|_{\langle \sigma(p), g \rangle}^2 &\leq \|d\sigma(v)\|_{\langle \sigma(p), g \rangle}^2 \quad (\text{per } \sigma^{-1}) \end{aligned}$$

Poiché $d(\sigma^{-1}) \circ d\sigma = \text{id}$ (il differenziale della composizione è la composizione dei differenziali), la concatenazione di queste due disuguaglianze dà $\|v\|_{\langle p, g \rangle}^2 \leq \|d\sigma(v)\|_{\langle \sigma(p), g \rangle}^2 \leq \|v\|_{\langle p, g \rangle}^2$, cioè l'uguaglianza:

$$\|d\sigma(v)\|_{\langle \sigma(p), g \rangle}^2 = \|v\|_{\langle p, g \rangle}^2$$

Le permutazioni sono dunque isometrie della metrica g : scambiare le etichette degli alleli non cambia le distanze metriche.

Secondo passo: la metrica al punto uniforme è l'euclidea standard.

Consideriamo il punto di massima simmetria $p^* = (1/n, 1/n, \dots, 1/n)$, l'unico punto del simpleso che è fissato da tutte le permutazioni. Il gruppo simmetrico S agisce sullo spazio tangente $T^*\Delta_{-1}$ tramite

l'azione lineare $\sigma^*: v = (v_1, \dots, v) \mapsto (v_{\sigma^{-1}(1)}, \dots, v_{\sigma^{-1}(n)})$. Questa azione preserva l'iperpiano $\{\sum_i v_i = 0\}$ — poiché se v ha componenti a somma nulla, anche σ^*v le ha — e la restrizione a questo iperpiano è la rappresentazione standard di S su $\mathbb{R}^n$ ristretta al complemento ortogonale del sottospazio delle costanti.

Il lemma di Schur afferma che ogni endomorfismo lineare di una rappresentazione irriducibile di un gruppo che commuti con l'azione del gruppo è un multiplo scalare dell'identità. La rappresentazione standard di S sull'iperpiano $\{\sum_i v_i = 0\}$ è irriducibile: non si decompone in sottorappresentazioni proprie. Dunque qualunque forma bilineare simmetrica su $T^*\Delta_{-1}$ invariante per l'azione di S — e in particolare la forma g^* , che per il primo passo è S -invariante — deve essere proporzionale alla forma euclidea standard:

$$g_{\{p^*\}}(v, v) = c \cdot \sum_{i=1}^n v_i^2$$

per una costante $c > 0$ che dipende dalla normalizzazione scelta.

Terzo passo: estensione a un punto generico tramite aggregazione.

Per determinare la metrica in un punto generico $p = (p_1, \dots, p)$, utilizziamo un argomento di aggregazione bilaterale. Per ogni coppia di indici distinti $i, j \in \{1, \dots, n\}$, definiamo la mappa di aggregazione $\varkappa_{ij}: \Delta_{-1} \rightarrow \Delta_{-2}$ che fonde gli alleli A_i e A_j in un unico allele composto « $A_i \cup A_j$ », mantenendo tutti gli altri alleli separati. Questa è una mappa markoviana con matrice stocastica K tale che $K_{\{i \cup j, i\}} = K_{\{i \cup j, j\}} = 1$ e $K_{k, k} = 1$ per $k \neq i, j$.

L'immagine di $p = (p_1, \dots, p_i, \dots, p_j, \dots, p)$ tramite $\varkappa_{ij}$ è $q = (p_1, \dots, p_i + p_j, \dots, p)$ con la componente $i \cup j$ avente frequenza $q_{\{i \cup j\}} = p_i + p_j$. Il vettore tangente $e_i - e_j$ (dove e è il k -esimo vettore della base canonica di $\mathbb{R}^n$) è mappato da $d\varkappa_{ij}$ su zero — poiché una variazione che sposta frequenza da A_i ad A_j lascia invariata la frequenza dell'allele aggregato.

Ora consideriamo la mappa inversa: la «espansione» che suddivide l'allele aggregato $A_i \cup A_j$ di frequenza $q_{\{i \cup j\}}$ nei due alleli originali A_i e A_j nelle proporzioni $p_i/q_{\{i \cup j\}}$ e $p_j/q_{\{i \cup j\}}$. Questa è anch'essa una mappa markoviana $\varepsilon: \Delta_{-2} \rightarrow \Delta_{-1}$ con matrice stocastica $\tilde{K}$ tale che $\tilde{K}_{\{i, i \cup j\}} = p_i/q_{\{i \cup j\}}$, $\tilde{K}_{\{j, i \cup j\}} = p_j/q_{\{i \cup j\}}$ e $\tilde{K}_{\{k, k\}} = 1$. La composizione $\varepsilon \circ \varkappa_{ij}$ è la mappa identità su p : $(\varepsilon \circ \varkappa_{ij})(p) = p$. Ciò implica che il vettore tangente $u \in T_p \Delta_{-2}$ dato da $u = d\varkappa_{ij}(e_i - e_j)$ è inviato da $d\varepsilon$ a $e_i - e_j$; ma anche (applicando la condizione di monotonicità a ε):

$$g_p(e_i - e_j, e_i - e_j) \leq g_q(d\varepsilon_q(u)) \text{ che è } \|d\varepsilon_q(u)\|^2 = \|e_i - e_j\|_p^2$$

Un argomento più preciso utilizza il fatto che, per una mappa markoviana sufficiente — cioè che preserva tutta l'informazione statistica — la condizione di monotonicità diventa un'uguaglianza. L'espansione proporzionale è sufficiente nel senso che la mappa di retropropagazione $\pi_i \square \circ \varepsilon$ è l'identità su tutto il percorso. Applicando questo argomento e il secondo passo al punto uniforme dello spazio $n-1$ -dimensionale con la variabile aggregata, si ricava:

$$g_p(e_i - e_i', e_i - e_i') = c \cdot (1/p_i + 1/p_i')$$

per ogni coppia i, i' . Questa uguaglianza determina la forma bilineare sulle coppie di vettori di base della forma $e_i - e_i'$.

Quarto passo: la forma generale per polarizzazione. Poiché ogni vettore tangente $v \in T \Delta_{-1}$ con $\sum_i v_i = 0$ si scrive come combinazione lineare di vettori della forma $e_i - e_{i'}$ (che formano una base dell'iperpiano di somma nulla), la forma bilineare g è completamente determinata dai suoi valori su coppie di tali vettori tramite la formula di polarizzazione: $g(u, v) = 1/4[g(u+v, u+v) - g(u-v, u-v)]$.

Scriviamo $v = \sum_i v_i e_i$ con $\sum_i v_i = 0$. Per calcolare $g(v, v)$, espandiamo usando la bilinearità e la simmetria. Per $n = 2$, la verifica diretta mostra $g(e_1 - e_2, e_1 - e_2) = c(1/p_1 + 1/p_2) = c/(p_1 p_2)$, e per un vettore $v = v_1(e_1 - e_2)$ con $v_1 + v_2 = 0$ cioè $v_2 = -v_1$:

$$\begin{aligned} g(v, v) &= v_1^2 \cdot g(e_1 - e_2, e_1 - e_2) = v_1^2 \cdot c(1/p_1 + 1/p_2) \\ &= c(v_1^2/p_1 + v_1^2/p_2) = c(v_1^2/p_1 + v_2^2/p_2) = c \sum_i v_i^2/p_i \end{aligned}$$

Per n generale, un calcolo analogo — che usa le uguaglianze del terzo passo per tutte le coppie (i, j) e la formula di polarizzazione per ricostruire la forma bilineare — produce lo stesso risultato:

$$g(v, v) = c \cdot \sum_{i=1}^n v_i^2/p_i$$

La metrica è dunque determinata in modo unico dalla struttura statistica del simpleso, a meno del fattore scalare c che fissa l'unità di misura — di solito si pone $c = 1$ o $c = 4$ a seconda della convenzione normalizzativa. $\square$

Il significato di questo teorema per la biologia evolutiva non è meramente tecnico. Afferma che qualunque biologo che voglia misurare distanze tra popolazioni nello spazio delle frequenze alleliche in modo coerente con la struttura statistica dell'informazione genetica — cioè in modo tale che aggregare dati non possa creare informazione — è costretto ad adottare la metrica di Shahshahani. Qualunque altra metrica viola la data processing inequality, la disuguaglianza elementare dell'informazione. La geometria dello spazio evolutivo non è una scelta

di comodo ma una necessità imposta dalla coerenza informazionale del problema.

II.4 — Simboli di Christoffel e connessione di Levi-Civita

Per le applicazioni nei capitoli successivi — in particolare per il calcolo delle geodetiche, della curvatura e del trasporto parallelo — è indispensabile disporre dei simboli di Christoffel della connessione di Levi-Civita associata alla metrica di Shahshahani. Questi simboli determinano come i vettori vengono trasportati parallelamente lungo le curve nel simpleso e, di conseguenza, la struttura delle derivate covarianti che appariranno nell'equazione di Price geometrica e nell'equazione di Jacobi per la deviazione geodetica.

La connessione di Levi-Civita è la connessione affine su Δ^{-1} che è simultaneamente compatibile con la metrica — nel senso che il trasporto parallelo preserva i prodotti scalari — e priva di torsione — nel senso che $\nabla_X Y - \nabla_Y X = [X, Y]$ per ogni coppia di campi vettoriali X, Y . Esiste un'unica connessione con queste due proprietà, e i suoi coefficienti nelle coordinate locali $(p_1, \dots, p_{-1})$ — dove $p = 1 - \sum_{i=1}^{n-1} p_i$ — sono i simboli di Christoffel:

$$\Gamma_i^{jk} = (1/2) g^{il} (\partial_j g_{lk} + \partial_k g_{lj} - \partial_l g_{jk})$$

dove g^{il} denota le componenti dell'inversa della matrice metrica e $\partial = \partial/\partial p$.

Il calcolo è più agevole nella rappresentazione intrinseca con tutti n gli alleli e il vincolo esplicito, oppure — ed è questa la strada che percorreremo — nella rappresentazione sferica che trasforma la metrica di Shahshahani nella metrica sferica standard. In coordinate cartesiane $r_i = \sqrt{p_i}$ sulla sfera S^{n-1} , i simboli di Christoffel sono quelli familiari della connessione indotta dall'immersione della sfera in $\mathbb{R}^n$. L'equazione geodetica nella rappresentazione sferica, che ricaveremo nel prossimo paragrafo, è:

$$\ddot{\mathbf{r}}_i + \Gamma_{ij}^k \dot{r}^j \dot{r}^k = \ddot{\mathbf{r}}_i + \mathbf{r}_i \cdot \|\dot{\mathbf{r}}\|^2 \mathbb{R}^n = 0$$

$$\text{cioè: } \ddot{\mathbf{r}}_i = -\mathbf{r}_i \cdot \sum_{j=1}^n \dot{r}^j{}^2$$

che è l'equazione del moto libero sulla sfera — la condizione che la traiettoria sia un cerchio massimo percorso a velocità angolare costante.

Nella rappresentazione originale con coordinate p_i , i simboli di Christoffel non nulli della metrica di Shahshahani possono essere calcolati dalla formula standard. Usiamo le coordinate libere $(p_1, \dots, p_{-1})$,

con $p = 1 - \sum_{i=1}^{n-1} p_i$. La metrica nella base delle coordinate libere ha componenti:

$$\begin{aligned} G_{a\beta}(p) &= 1/p_a + 1/p \quad \text{per } a = b \text{ (componenti diagonali)} \\ G_{a\beta}(p) &= 1/p \quad \text{per } a \neq b \text{ (componenti fuori diagonale)} \end{aligned}$$

dove $a, b \in \{1, \dots, n-1\}$. Questo emerge dal fatto che un vettore tangente v con componenti $(v_1, \dots, v_{n-1})$ nelle coordinate libere ha componente $v_n = -\sum_{i=1}^{n-1} v_i$ nella direzione dell'allele A :

$$\begin{aligned} \|v\|_S^2 &= \sum_{i=1}^n v_i^2 / p_i = \sum_{a=1}^{n-1} v_a^2 / p_a + (\sum_a v_a)^2 / p \\ &= \sum_a v_a^2 / p_a + (1/p) \sum_{a\beta} v_a v_\beta \\ &= \sum_a v_a^2 (1/p_a + 1/p) + 2(1/p) \sum_{a < b} v_a v_\beta \\ &= \sum_{a\beta} G_{a\beta} v_a v_\beta \end{aligned}$$

Le derivate parziali della metrica sono:

$$\partial G_{a\beta} / \partial p_\gamma = \delta_{a\beta} (-1/p_a^2) \delta_{a\gamma} + 1/p^2 \quad (\text{per la dipendenza tramite } p)$$

I simboli di Christoffel risultanti — che omettiamo nella loro forma esplicita per brevità — sono complessi nelle coordinate originali ma si semplificano enormemente nella rappresentazione sferica che introduciamo nel prossimo paragrafo.

II.5 — La rappresentazione sferica: isometria con la sfera e curvatura costante

La struttura geometrica della varietà di Shahshahani diventa pienamente trasparente attraverso la trasformazione coordinata che Fisher stesso adottò nel contesto della trasformazione arcseni per la stabilizzazione della varianza delle proporzioni, e che Anil Kumar Bhattacharyya utilizzò nel 1943 per costruire la sua misura di sovrapposizione tra distribuzioni. Si definisce la mappa φ :

$$\varphi: \Delta_{-1} \rightarrow \mathbb{R}^n, \varphi(p)_i = \sqrt{p_i}$$

L'immagine di φ è il settore positivo della sfera unitaria $(n-1)$ -dimensionale in $\mathbb{R}^n$:

$$S^{n-1}_+ = \{ r \in \mathbb{R}^n : r_i > 0 \text{ per ogni } i, \sum_i r_i^2 = 1 \}$$

La verifica è immediata: se $p \in \Delta_{-1}$ allora $\sum_i \varphi(p)_i^2 = \sum_i p_i = 1$ e $\varphi(p)_i = \sqrt{p_i} > 0$, dunque $\varphi(p) \in S^{n-1}_+$. La mappa φ è un diffeomorfismo liscio tra Δ_{-1} e S^{n-1}_+ — biunivoca, differenziabile, con differenziale invertibile — con inversa $\varphi^{-1}(r)_i = r_i^2$.

Il differenziale di φ in p è la mappa lineare $d\varphi : T\Delta_{-1} \rightarrow T_{\varphi(p)}S^{n-1}$, definita da:

$$(d\varphi(v))_i = d(\sqrt{p_i})/dt|_{p(0)=p, \dot{p}(0)=v} = v_i/(2\sqrt{p_i})$$

La norma quadratica del vettore trasformato $d\varphi(v)$ nella metrica euclidea standard di $\mathbb{R}^n$ — che è precisamente la metrica indotta dalla sfera di raggio unitario su S^{n-1} , cioè la metrica sferica «round» — è:

$$\|d\varphi(v)\|_{\text{eucl}}^2 = \sum_i (v_i/(2\sqrt{p_i}))^2 = \sum_i v_i^2/(4p_i) = (1/4) \cdot \sum_i v_i^2/p_i = (1/4) \cdot \|v\|_{p,S}^2$$

Questo calcolo mostra che φ è un'omotetia isometrica di fattore $1/2$: una mappa che scala tutte le lunghezze di un fattore costante $1/2$, equivalentemente una mappa che scala le distanze di $1/2$ e le aree di $1/4$. In modo equivalente, φ è un'isometria tra la varietà di Shahshahani (Δ_{-1}, g^S) e il settore positivo della sfera di raggio 2 munita della metrica sferica standard round:

$$(\Delta_{-1}, g^S) \cong (S^{n-1}_+, 4 \cdot g^{\text{round}})$$

dove il fattore 4 emerge dalla rescalatura: se la sfera unitaria ha metrica g^{round} , la sfera di raggio 2 ha metrica $4 \cdot g^{\text{round}}$ (poiché raddoppiare il raggio quadruplica le aree e quindi la metrica).

Questa equivalenza isometrica ha conseguenze di grande portata.

Curvatura sezionale costante. La sfera unitaria $S^{n-1} \subset \mathbb{R}^n$ è la varietà riemanniana a curvatura sezionale costante $K = 1$ per eccellenza: in ogni punto e in ogni piano bidimensionale del tangente, la curvatura sezionale vale 1. La sfera di raggio R ha curvatura sezionale $K = 1/R^2$. La varietà di Shahshahani, isometrica al settore positivo di una sfera di raggio 2, ha dunque curvatura sezionale costante:

$$K^S = 1/4$$

in ogni punto di Δ_{-1} e in ogni piano sezionale. Questa è la prima conseguenza fondamentale dell'equivalenza isometrica: la curvatura dello spazio evolutivo è universale, non dipende dai valori delle frequenze alleliche, dai valori della fitness, dal numero di alleli, dalla dimensione della popolazione, dalla struttura dell'epistasi. È determinata interamente dalla struttura informazionale della distribuzione multinomiale, e il teorema di Chentsov spiega perché: l'unicità della metrica rispetto alle trasformazioni markoviane implica l'unicità della curvatura che ne deriva.

La costanza della curvatura significa che la varietà di Shahshahani è omogenea e isotropa: non esistono posizioni geometricamente privilegiate nello spazio evolutivo, e la struttura metrica locale è identica in ogni punto del simpleso. Questa proprietà contrasta con l'intuizione immediata che il fattore $1/p_i$ nel denominatore della metrica suggerisce — l'intuizione che le regioni vicino alla frontiera, dove alcuni $p_i \rightarrow 0$, siano geometricamente diverse dall'interno. Ma il fattore $1/p_i$ non introduce curvatura: è un effetto delle coordinate, non una proprietà intrinseca della varietà. Come nella sfera, le coordinate polari sembrano singolari ai poli (il determinante della metrica tende a zero o a infinito), ma la varietà è geometricamente regolare in quei punti — la curvatura è la stessa ovunque.

Geodetiche come archi di cerchi massimi. Nella rappresentazione sferica, le geodetiche di S^{n-1} — le curve di lunghezza minima tra due punti — sono le restrizioni al settore positivo dei cerchi massimi della sfera, cioè le intersezioni di S^{n-1} con piani bidimensionali che passano per l'origine dell'embedding in $\mathbb{R}^n$. Questo è un fatto classico della geometria sferica, e la sua dimostrazione segue dall'equazione geodetica sulla sfera: le soluzioni di $\ddot{r}_i = -r_i \|\dot{r}\|^2$ sono esattamente i cerchi massimi percorsi a velocità angolare costante.

Trasportando questa struttura attraverso φ^{-1} al simpleso delle frequenze, la geodetica nella metrica di Shahshahani che connette due punti $p = (p_1, \dots, p)$ e $q = (q_1, \dots, q)$ nel simpleso è la curva:

$$p_i(t) = [r_i(t)]^2$$

dove $r(t) = (r_1(t), \dots, r(t))$ è l'arco del cerchio massimo che connette i punti $r(0) = \sqrt{p} = (\sqrt{p_1}, \dots, \sqrt{p})$ e $r(\alpha) = \sqrt{q} = (\sqrt{q_1}, \dots, \sqrt{q})$ sulla sfera unitaria in $\mathbb{R}^n$. Parametrizzando il cerchio massimo per l'angolo $\alpha = \arccos(\sum_i \sqrt{p_i q_i})$ tra $\sqrt{p}$ e $\sqrt{q}$:

$$r_i(t) = [\sin(\alpha - t)/\sin(\alpha)] \cdot \sqrt{p_i} + [\sin(t)/\sin(\alpha)] \cdot \sqrt{q_i}, t \in [0, \alpha]$$

Si verifica facilmente: $r(0) = \sqrt{p}$, $r(\alpha) = \sqrt{q}$, e per ogni t la norma $\|r(t)\|^2 = \sum_i r_i(t)^2 = 1$ (la curva rimane sulla sfera).

Distanza geodetica e coefficiente di Bhattacharyya. La lunghezza dell'arco $r(t)$ sulla sfera unitaria tra $\sqrt{p}$ e $\sqrt{q}$ è l'angolo $\alpha = \arccos(\sum_i \sqrt{p_i q_i})$. Sulla sfera di raggio 2, questo arco ha lunghezza 2α . Dunque la distanza geodetica tra p e q nella metrica di Shahshahani è:

$$d_S(p, q) = 2 \arccos(\sum_{i=1}^n \sqrt{p_i q_i}) = 2 \arccos(B(p, q))$$

dove $B(p, q) = \sum_i \sqrt{p_i q_i}$ è il coefficiente di affinità di Bhattacharyya. Questa misura — introdotta da Bhattacharyya nel 1943 nel contesto

completamente diverso della misurazione della sovrapposizione tra distribuzioni statistiche — emerge come la misura geometricamente corretta della distanza tra popolazioni nello spazio delle frequenze alleliche. Il coefficiente varia tra 0 (distribuzioni con supporti disgiunti: popolazioni che non condividono alcun allele) e 1 (distribuzioni identiche: popolazioni con le stesse frequenze alleliche). La distanza d_S varia corrispondentemente tra π (massima distanza, distribuzione con supporti disgiunti) e 0 (popolazioni identiche).

Per distribuzioni vicine — $p \approx q$, con $p_i - q_i = \varepsilon_i$ piccolo — possiamo espandere:

$$\sqrt{q_i} = \sqrt{p_i} \cdot \sqrt{1 + \varepsilon_i/p_i} \approx \sqrt{p_i} \cdot (1 + \varepsilon_i/(2p_i) - \varepsilon_i^2/(8p_i^2) + \dots)$$

$$B(p, q) \approx \sum_i p_i (1 + \varepsilon_i/(2p_i) - \varepsilon_i^2/(8p_i^2)) = 1 - (1/8) \sum_i \varepsilon_i^2/p_i$$

$$\arccos(B(p, q)) \approx \arccos(1 - \delta) \approx \sqrt{2\delta} \text{ per } \delta = (1/8) \sum_i \varepsilon_i^2/p_i \text{ piccolo}$$

$$d_S(p, q) = 2 \arccos(B(p, q)) \approx 2\sqrt{2\delta} = (1/2) \sqrt{\sum_i (p_i - q_i)^2/p_i} \cdot 2 = \sqrt{\sum_i \varepsilon_i^2/p_i}$$

cioè:

$$d_S(p, q)^2 \approx \sum_i (p_i - q_i)^2/p_i = H^2(p, q)$$

dove $H(p, q)$ è la distanza di Hellinger tra le due distribuzioni. Questo mostra che la metrica di Shahshahani è, al secondo ordine, la distanza di Hellinger al quadrato — coerentemente con il fatto che la distanza di Hellinger è la distanza euclidea nello spazio delle radici quadrate, che è precisamente la rappresentazione sferica.

II.6 — L'omogeneità e le sue implicazioni evolutive

La varietà di Shahshahani è omogenea: per ogni coppia di punti $p, q \in \Delta_{-1}$, esiste un'isometria di (Δ_{-1}, g^S) che mappa p in q . Nella rappresentazione sferica, i punti $\sqrt{p}$ e $\sqrt{q}$ sono entrambi nel settore positivo S^{n-1}_+ , e una rotazione $R \in SO(n)$ che mappa $\sqrt{p}$ in $\sqrt{q}$ e lascia invariante il settore positivo (tale rotazione si costruisce come composizione di rotazioni nei piani delle singole coppie di componenti) è un'isometria della sfera e dunque, tramite la mappa φ , un'isometria della varietà di Shahshahani.

L'implicazione biologica dell'omogeneità è più profonda di quanto sembri a prima vista. Afferma che la struttura geometrica dello spazio evolutivo è identica in ogni punto del simpleso: un allele con frequenza 0,01 e uno con frequenza 0,99 si trovano in posizioni geometricamente equivalenti nel senso che l'intorno metrico di ciascuno è isometrico all'intorno dell'altro. Le differenze biologicamente rilevanti tra alleli rari e

alleli comuni — il fatto che gli alleli rari siano soggetti alla deriva genetica più fortemente, il fatto che gli alleli comuni determinino il background genetico in cui i nuovi mutanti compaiono — non emergono dalla geometria intrinseca dello spazio, ma dalla struttura del campo vettoriale selettivo e dalla perturbazione stocastica dovuta alla deriva. La geometria è il contenitore invariante; la selezione e la deriva sono il contenuto che abita quel contenitore.

Questa osservazione ha conseguenze per il dibattito tra gradualismo e saltazionismo in biologia evolutiva. Un cambiamento «graduale» è un cambiamento piccolo nella metrica di Shahshahani — uno spostamento di piccola distanza geodetica nel simpleso — mentre un cambiamento «saltazionale» è uno spostamento di grande distanza geodetica. Ma la geometria di Shahshahani non privilegia né i piccoli né i grandi spostamenti: l'omogeneità garantisce che lo spazio sia strutturalmente identico a tutte le scale di distanza. Ciò che determina se l'evoluzione sia graduale o punteggiata è la struttura del campo selettivo — la forma del paesaggio adattativo, la distribuzione dei picchi e delle valli — non la geometria del contenitore in cui quel paesaggio è definito.

II.7 — La frontiera evolutiva e la distanza infinita all'estinzione

La varietà di Shahshahani è definita sull'interno aperto del simpleso, dove tutte le frequenze alleliche sono strettamente positive. La frontiera $\partial\Delta_{-1}$ — dove uno o più p_i si annullano — corrisponde agli stati in cui certi alleli si sono fissati e altri si sono estinti: stati di variabilità genetica ridotta, in cui il processo evolutivo avviene in uno spazio di dimensione inferiore.

Dal punto di vista geometrico, la frontiera è metricamente infinitamente distante dall'interno: la distanza geodetica $d_S(p, q)$ tra qualunque punto interno $p \in \Delta_{-1}$ e qualunque punto di frontiera $q \in \partial\Delta_{-1}$ è $+\infty$. Per dimostrarlo, consideriamo qualunque curva continua $p(t): [0, 1) \rightarrow \Delta_{-1}$ con $p(t) \rightarrow f$ per $t \rightarrow 1^-$, dove $f \in \partial\Delta_{-1}$ è un punto della frontiera con $f_i = 0$ per qualche indice i . La lunghezza di questa curva nella metrica di Shahshahani è:

$$L[p] = \int_0^1 \|\dot{p}(t)\|_{p(t), S} dt = \int_0^1 \sqrt{\sum \dot{p}_i(t)^2 / p_i(t)} dt$$

La somma all'interno della radice include il termine $\dot{p}_i(t)^2 / p_i(t)$. Supponiamo che $p_i(t) \rightarrow 0$ come $(1-t)^\alpha$ per qualche $\alpha > 0$ quando $t \rightarrow 1^-$. Allora $\dot{p}_i(t) \approx -\alpha(1-t)^{\alpha-1}$ e:

$$\dot{p}_i(t)^2 / p_i(t) \approx \alpha^2(1-t)^{2\alpha-2} / (1-t)^\alpha = \alpha^2(1-t)^{\alpha-2}$$

Questo termine è integrabile su $[0, 1)$ se e solo se $\alpha - 2 > -1$, cioè $\alpha > 1$. Ma se $\alpha > 1$, allora $p_i(t) \rightarrow 0$ come $(1-t)^\alpha$ con $\alpha > 1$, il che significa che $p_i(t)$ si annulla «molto lentamente» — la curva si avvicina alla frontiera ma non la raggiunge in lunghezza finita. Se invece la curva raggiunge la frontiera in tempo finito — cioè arriva a $p_i = 0$ per $t = 1$ — occorre che $\alpha \leq 1$, il che rende il termine $\dot{p}_i^2/p_i$ non integrabile, contribuendo lunghezza infinita all'integrale. In modo più preciso:

$$\int_0^1 \alpha(1-t)^{\{\alpha/2-1\}} dt = [-2\alpha/(\alpha) \cdot (1-t)^{\{\alpha/2\}}]_0^1$$

Per $\alpha \leq 2$, il termine $\sqrt{(\dot{p}_i^2/p_i)} = \alpha(1-t)^{\{\alpha/2-1\}}$ ha integrale:

$$\int_0^1 \alpha(1-t)^{\{\alpha/2-1\}} dt \text{ diverge per } \alpha/2 - 1 \leq -1, \text{ cioè } \alpha \leq 2$$

Poiché $\alpha > 0$ e $\alpha \leq 1$ implica $\alpha \leq 2$, si conclude: se la curva raggiunge la frontiera ($p_i \rightarrow 0$) allora la sua lunghezza nella metrica di Shahshahani è infinita. $\square$

Questa proprietà ha un significato biologico preciso e profondo: l'estinzione di un allele — il raggiungimento della frontiera del simpleso — è, nella metrica di Shahshahani, un evento a «distanza infinita» da qualunque stato con variabilità allelica positiva. L'estinzione non è mai un passo di lunghezza finita nello spazio evolutivo: per quanto si avvicini, la frontiera rimane sempre infinitamente lontana. Questo riflette il fatto biologico che la perdita di un allele è irreversibile in assenza di mutazione: una volta che l'allele scompare dalla popolazione, non può essere recuperato dalla selezione, e l'informazione genetica che portava è perduta definitivamente. La geometria incorpora questa irreversibilità nella struttura metrica: l'estinzione di un allele rappresenta non solo una transizione verso uno stato biologicamente diverso ma una transizione verso un regime geometricamente diverso — uno spazio evolutivo di dimensione inferiore — e la distanza infinita riflette il fatto che questa transizione non è mai «compiuta» nel senso di un percorso di lunghezza finita.

Nella rappresentazione sferica, la frontiera di Δ_{-1} corrisponde alla frontiera del settore positivo S^{n-1}_+ — i punti della sfera in cui almeno una coordinata r_i si annulla. Questi punti si trovano a distanza angolare finita dall'interno del settore, ma sulla varietà di Shahshahani la «distanza di Shahshahani» tiene conto del fattore 2 nella rescalatura, e la distanza è comunque infinita. Il completamento geodetico della varietà di Shahshahani aggiunge la frontiera come limite delle classi di equivalenza delle successioni di Cauchy che si avvicinano a $\partial\Delta_{-1}$, e le facce del simpleso chiuso — i sottosimplessi della frontiera — corrispondono agli spazi evolutivi delle popolazioni che hanno perduto uno o più alleli. La transizione verso la frontiera è dunque un cambio di dimensione dello spazio evolutivo: irreversibile, geometricamente singolare, biologicamente definitivo.

II.8 — Estensione al caso multi-loculo: geometria prodotto e accoppiamento epistatico

La trattazione del caso a singolo locus con n alleli fornisce la struttura geometrica fondamentale, ma l'evoluzione biologica opera simultaneamente su un numero enorme di loci genomici, con interazioni complesse tra essi. L'estensione al caso multi-loculo rivela la struttura geometrica dell'epistasi — la deviazione degli effetti genici dalla semplice additività — e prepara il terreno per il Capitolo V dove questa struttura verrà identificata con la curvatura dello spazio evolutivo nel senso rigoroso del tensore di Riemann.

Consideriamo il caso più semplice che contenga la fenomenologia interessante: due loci biallelici, che denotiamo A (con alleli A_1 e A_2 di frequenze p e $1-p$ rispettivamente) e B (con alleli B_1 e B_2 di frequenze q e $1-q$). Lo spazio delle frequenze alleliche marginali è il prodotto cartesiano:

$$\Delta_1 \times \Delta_1 = \{ (p, q) : p \in (0, 1), q \in (0, 1) \}$$

con la metrica di Shahshahani su ciascun locus:

$$g^S_A = dp^2 / [p(1-p)], \quad g^S_B = dq^2 / [q(1-q)]$$

Questa è la forma quadratica differenziale che esprime il quadrato della lunghezza infinitesima di una curva nel simpleso unidimensionale di ciascun locus. La trasformazione alle coordinate sferiche $\theta_A = 2 \arcsin(\sqrt{p})$ e $\theta_B = 2 \arcsin(\sqrt{q})$ — equivalente alla trasformazione φ per ciascun locus separatamente — linearizza entrambe le metriche marginali. Poiché $\sqrt{p} = \sin(\theta_A/2)$, si ha $dp = 2 \sin(\theta_A/2) \cos(\theta_A/2) d(\theta_A/2) = \sin(\theta_A) d\theta_A/2$, e $p(1-p) = \sin^2(\theta_A/2)\cos^2(\theta_A/2) = \sin^2(\theta_A)/4$. Dunque:

$$g^S_A = dp^2/[p(1-p)] = [\sin(\theta_A) d\theta_A/2]^2 / [\sin^2(\theta_A)/4] = d\theta_A^2$$

e analogamente $g^S_B = d\theta_B^2$. L'intervallo $\theta_A \in (0, \pi)$ parametrizza l'intera frontiera del locus A , con $\theta_A = 0$ corrispondente a $p = 0$ (fissazione di A_2) e $\theta_A = \pi$ a $p = 1$ (fissazione di A_1).

Quando i due loci sono in equilibrio di linkage — cioè quando non esiste associazione statistica tra gli alleli ai due loci, e la frequenza dell'aplotipo $A_i B_j$ fattorizza nel prodotto $x_{ij} = p_i q_j$ — lo spazio degli stati evolutivi per le frequenze marginali è il prodotto $\Delta_1 \times \Delta_1$ e la metrica di Shahshahani sullo spazio prodotto è la metrica prodotto:

$$g^{\{S, \text{prod}\}} = g^S_A \oplus g^S_B = dp^2/[p(1-p)] + dq^2/[q(1-q)]$$

Nelle coordinate sferiche, questa diventa:

$$g^{\{S, \text{prod}\}} = d\theta_A^2 + d\theta_B^2$$

che è la metrica piatta sul rettangolo $(0, \pi) \times (0, \pi)$ — isometrica a una porzione del piano euclideo. La curvatura sezionale nel piano misto (A, B) — il piano generato dalle direzioni $\partial/\partial\theta_A$ e $\partial/\partial\theta_B$ — è zero:

$$K_{\{AB\}}^{\{LD=0\}} = 0$$

Zero. Non $1/4$ come nei piani puri di ciascun locus, ma zero: la geometria del piano misto è piatta quando i due loci sono in equilibrio di linkage. Questo è il significato geometrico dell'indipendenza statistica: i due loci evolvono in spazi geometricamente ortogonali, senza interazione.

Quando invece la popolazione è fuori dall'equilibrio di linkage — quando esiste un disequilibrio $D = x_{11} - pq \neq 0$ — lo spazio degli stati evolutivi è il simpleso tridimensionale Δ_3 con coordinate $(x_{11}, x_{12}, x_{21}, x_{22})$ soggette ai vincoli di positività e normalizzazione. In termini delle coordinate (p, q, D) , le frequenze aplotipiche sono:

$$x_{11} = pq + D, x_{12} = p(1-q) - D, x_{21} = (1-p)q - D, x_{22} = (1-p)(1-q) + D$$

Il differenziale della metrica di Shahshahani $g^S = \sum_i dx_i^2/x_i$ in coordinate (p, q, D) produce componenti miste — componenti $g^S_{\{pq\}}, g^S_{\{pD\}}, g^S_{\{qD\}}$ — non nulle in generale per $D \neq 0$. A $D = 0$, si verifica che $g^S_{\{pq\}}|_{\{D=0\}} = 0$ e g^S si riduce alla metrica prodotto, come atteso. Per $D \neq 0$, le componenti miste emergono: il disequilibrio di linkage accoppia geometricamente le direzioni evolutive dei due loci, introducendo una curvatura mista nello spazio evolutivo degli aplotipi. Come vedremo nel Capitolo V, questo accoppiamento geometrico è la radice della curvatura che l'epistasi genera nello spazio evolutivo, e la sua struttura — la forma del tensore di Riemann nel piano misto — è il contenuto geometrico preciso del concetto biologico di interazione epistatica tra loci.

CAPITOLO III — La selezione come flusso gradiente: dalla dinamica replicatrice alla struttura variazionale

III.1 — La dinamica replicatrice: fondamenti e derivazione

Prima di poter dimostrare che la selezione naturale è un flusso gradiente sulla varietà di Shahshahani — risultato che costituisce il cuore matematico di questa monografia — è indispensabile stabilire con precisione il fondamento della dinamica evolutiva nel caso di fitness costanti. La dinamica replicatrice è l'equazione differenziale ordinaria che governa l'evoluzione delle frequenze alleliche in una popolazione ideale soggetta esclusivamente alla selezione naturale: una popolazione aploide di dimensione infinita, panmittica, senza mutazione, senza migrazione, con generazioni sovrapposte e tempo continuo. Queste idealizzazioni non sono biologicamente realistiche — nessuna popolazione reale ha dimensione infinita, nessun allele esiste senza tasso di mutazione — ma delimitano con precisione il regime in cui la selezione opera in forma pura, senza la contaminazione stocastica della deriva genetica né la complicazione dinamica della mutazione. Sarà sempre possibile, e biologicamente necessario, reintrodurre questi fattori come perturbazioni attorno alla struttura deterministica che qui si costruisce.

Per n alleli $A_1, A_2, \dots, A_n$ con fitness costanti $f_1, f_2, \dots, f_n$ — dove f_i è il tasso malthusiano di crescita intrinseca dell'allele A_i , cioè la differenza tra il tasso di riproduzione e il tasso di mortalità per un individuo portatore di A_i — la dinamica replicatrice è il sistema di equazioni differenziali:

$$dp_i/dt = p_i \cdot (f_i - \bar{f}(p)), \quad i = 1, 2, \dots, n$$

dove $\bar{f}(p) = \sum p_i f_i$ è la fitness media della popolazione alla distribuzione corrente $p(t)$. La struttura di questa equazione è immediatamente trasparente nella sua eleganza: la frequenza dell'allele A_i cresce se e solo se la sua fitness individuale f_i eccede la fitness media della popolazione $\bar{f}(p)$, e decresce se rimane al di sotto. La variazione è proporzionale alla frequenza corrente p_i — gli alleli rari subiscono cambiamenti di frequenza assoluta più piccoli di quelli comuni, anche a parità di vantaggio selettivo relativo. Il termine $\bar{f}(p)$ funge da termine di normalizzazione che garantisce la coerenza con il vincolo $\sum p_i = 1$.

La derivazione di questa equazione dai principi biologici elementari merita un'esposizione dettagliata, perché chiarisce il regime di validità del modello e il significato preciso delle quantità coinvolte. In una popolazione aploide con generazioni discrete e selezione viabile — selezione che opera sulla sopravvivenza differenziale prima della riproduzione — la ricorrenza per le frequenze alleliche è:

$$p_i(t+1) = p_i(t) \cdot w_i / \bar{w}(p(t))$$

dove $w_i = e^{f_i}$ è la fitness viabilitica (fitness nel senso di sopravvivenza relativa) dell'allele A_i e $\bar{w} = \sum p_i w_i$ è la fitness media geometricamente normalizzata. Questo è il sistema discreto di Hardy-Weinberg con selezione, da cui la dinamica continua si ricava come limite formale.

Per il passaggio al tempo continuo, sia δt un intervallo di tempo piccolo rispetto alla scala di variazione della fitness, e poniamo $w_i = e^{\{f_i \delta t\}} \approx 1 + f_i \delta t$ per δt piccolo. Allora:

$$\begin{aligned} p_i(t + \delta t) &= p_i(t) \cdot (1 + f_i \delta t) / \sum p(t)(1 + f \delta t) \\ &= p_i(t) \cdot (1 + f_i \delta t) / (1 + \bar{f}(p(t)) \delta t) \end{aligned}$$

Espandendo al primo ordine in δt usando $1/(1 + x) \approx 1 - x$ per x piccolo:

$$\begin{aligned} p_i(t + \delta t) &\approx p_i(t) \cdot (1 + f_i \delta t)(1 - \bar{f} \delta t) \\ &\approx p_i(t) \cdot (1 + (f_i - \bar{f}) \delta t + O(\delta t^2)) \\ &= p_i(t) + p_i(t)(f_i - \bar{f}) \delta t + O(\delta t^2) \end{aligned}$$

Sottraendo $p_i(t)$, dividendo per δt e prendendo il limite $\delta t \rightarrow 0$:

$$dp_i/dt = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \{p_i(t + \delta t) - p_i(t)\} / \delta t = p_i(t)(f_i - \bar{f}(p(t)))$$

che è la dinamica replicatrice. La derivazione mostra che essa è l'approssimazione di tempo continuo della ricorrenza di selezione discreta, valida quando il tempo di generazione è piccolo rispetto alla scala temporale su cui le frequenze alleliche variano in modo significativo — il che richiede che i differenziali di fitness $f_i - \bar{f}$ siano piccoli rispetto a $1/\delta t$, condizione tipicamente soddisfatta in popolazioni naturali in cui i vantaggi selettivi sono frazioni percentuali o al più decimali dell'unità per generazione.

La verifica che il simpleso Δ_{-1} sia un insieme positivamente invariante per la dinamica replicatrice — cioè che se $p(0) \in \Delta_{-1}$ allora $p(t) \in \Delta_{-1}$ per ogni $t \geq 0$ — è immediata dal calcolo:

$$d/dt \sum_i p_i(t) = \sum_i \dot{p}_i = \sum_i p_i(f_i - \bar{f}) = \sum_i p_i f_i - \bar{f} \sum_i p_i = \bar{f} - \bar{f} \cdot 1 = 0$$

La somma delle frequenze è costante lungo le traiettorie del sistema: se vale inizialmente $\sum_i p_i(0) = 1$, vale per ogni t . La positività $p_i(t) > 0$ per ogni $t > 0$ data $p_i(0) > 0$ segue dal fatto che l'equazione $dp_i/dt = p_i(f_i - \bar{f})$ è lineare in p_i : le soluzioni sono $p_i(t) = p_i(0) \exp(\int_0^t (f_i - \bar{f}(p(s))) ds)$, che è strettamente positiva per ogni t dato $p_i(0) > 0$. Il simpleso aperto è quindi un insieme invariante in senso forte.

III.2 — Il gradiente riemanniano nella metrica di Shahshahani

Per dimostrare che la dinamica replicatrice è un flusso gradiente sulla varietà di Shahshahani, occorre avere a disposizione la formula esplicita del gradiente riemanniano nella metrica g^S . Il gradiente riemanniano di

una funzione scalare è l'operatore che, nella geometria euclidea, coincide con il gradiente ordinario, ma su una varietà riemanniana generica dipende dalla metrica scelta e non coincide con il gradiente euclideo.

La definizione è la seguente. Per una varietà riemanniana (M, g) e una funzione differenziabile $h: M \rightarrow \mathbb{R}$, il gradiente riemanniano $\text{grad}_g h$ è il campo vettoriale su M caratterizzato dalla condizione fondamentale:

$$g(\text{grad}_g h|_p, v) = dh_p(v) \text{ per ogni vettore tangente } v \in T_p M$$

Il gradiente riemanniano è dunque il vettore tangente che «dualizza» il differenziale lineare dh tramite la metrica: poiché dh è una forma lineare su $T_p M$ e la metrica g è un isomorfismo $T_p M \rightarrow T_p^* M$ tra lo spazio tangente e il suo duale, il gradiente è l'immagine inversa di dh attraverso questo isomorfismo. In coordinate locali, se $G = (g_{ij})$ è la matrice della metrica e $G^{-1} = (g^{ij})$ è la sua inversa, allora:

$$(\text{grad}_g h)^i = \sum_j g^{ij} \partial h / \partial x^j$$

Nella metrica di Shahshahani g^S con componenti $g^S_{ij}(p) = \delta_{ij}/p_i$ nella base delle coordinate di $\mathbb{R}^n$ ristrette al piano tangente, l'inversa è $g^{S,ij}(p) = p_i \delta_{ij}$ — ma questa inversione richiede cura, perché la metrica è definita sull'iperpiano di somma nulla $\{\sum_i v_i = 0\}$, non su tutto $\mathbb{R}^n$.

Precisamente: per una funzione $h: \Delta_{-1} \rightarrow \mathbb{R}$ con differenziale $dh_p(v) = \sum_i (\partial h / \partial p_i) v_i$, il gradiente riemanniano nella metrica di Shahshahani è il vettore tangente $(\text{grad}_{g^S} h)_i$ che soddisfa:

$$g^S_p(\text{grad}_{g^S} h, v) = dh_p(v) \text{ per ogni } v \text{ con } \sum_i v_i = 0$$

La condizione di tangenza $\sum_i (\text{grad}_{g^S} h)_i = 0$ deve essere imposta esplicitamente. Proviamo l'ansatz:

$$(\text{grad}_{g^S} h)_i = p_i \cdot (\partial h / \partial p_i - c(p))$$

dove $c(p)$ è una costante da determinare. La verifica della condizione di gradiente richiede:

$$\begin{aligned} g^S_p(\text{grad}_{g^S} h, v) &= \sum_i (\text{grad}_{g^S} h)_i \cdot v_i / p_i \\ &= \sum_i p_i (\partial h / \partial p_i - c) \cdot v_i / p_i \\ &= \sum_i (\partial h / \partial p_i - c) v_i \\ &= \sum_i (\partial h / \partial p_i) v_i - c \sum_i v_i \\ &= dh_p(v) - c \cdot 0 = dh_p(v) \quad \checkmark \end{aligned}$$

dove nel penultimo passaggio si è usato il vincolo $\sum_i v_i = 0$. La condizione di tangenza $\sum_i (\text{grad}_{\{g^S\}} h)_i = 0$ richiede:

$$\sum_i p_i (\partial h / \partial p_i - c) = 0 \Rightarrow c(p) = \sum_i p_i \partial h / \partial p_i$$

Il gradiente riemanniano di h nella metrica di Shahshahani è dunque:

$$(\text{grad}_{\{g^S\}} h)_i = p_i \cdot (\partial h / \partial p_i - c(p)), \text{ dove } c(p) = \sum p \partial h / \partial p$$

Questo operatore ha un'interpretazione chiarissima: prende la derivata parziale $\partial h / \partial p_i$, le sottrae la sua media pesata $\sum p \partial h / \partial p$ per ottenere la deviazione dalla media, e la moltiplica per p_i per convertire la deviazione di fitness in variazione di frequenza. Questo è precisamente ciò che la selezione naturale fa.

III.3 — L'identità fondamentale: la selezione è il gradiente di Shahshahani

Siamo ora in grado di dimostrare il risultato centrale di questa monografia. Consideriamo la funzione fitness media $\bar{f}: \Delta_{-1} \rightarrow \mathbb{R}$ nel caso di fitness costanti $f_1, \dots, f$:

$$\bar{f}(p) = \sum_{i=1}^n p_i f_i$$

Questa è una funzione lineare nelle frequenze p_i . Il suo differenziale è $d\bar{f}_p(v) = \sum_i f_i v_i$, con derivate parziali $\partial \bar{f} / \partial p_i = f_i$. La costante di normalizzazione del gradiente di Shahshahani è:

$$c(p) = \sum p \partial \bar{f} / \partial p = \sum p f = \bar{f}(p)$$

Dunque il gradiente riemanniano di $\bar{f}$ nella metrica di Shahshahani ha componenti:

$$(\text{grad}_{\{g^S\}} \bar{f})_i = p_i \cdot (f_i - \bar{f}(p))$$

Confrontando questa espressione con il campo vettoriale della dinamica replicatrice $\dot{p}_i = p_i(f_i - \bar{f}(p))$, si ottiene l'identità:

$$\dot{p} = \text{grad}_{\{g^S\}} \bar{f}$$

La selezione naturale, nel caso di fitness costanti, è esattamente il flusso gradiente della fitness media rispetto alla metrica di Shahshahani.

Non si tratta di un'approssimazione, né di una relazione asintotica valida in qualche regime limite, né di un'analogia strutturale: è un'identità esatta, valida puntualmente in ogni punto del simpleso e in ogni istante temporale, senza ipotesi aggiuntive oltre quelle che definiscono il modello — fitness costanti, popolazione di dimensione infinita, dinamica continua.

La proprietà caratteristica dei flussi gradiente è che essi aumentano monotonamente la funzione di cui sono il gradiente: se una curva $p(t)$ soddisfa $\dot{p} = \text{grad}_g h$ per qualche metrica g e funzione h , allora h cresce lungo la curva. Questo si dimostra con un calcolo elementare:

$$dh/dt = dh_p(\dot{p}) = g_p(\text{grad}_g h, \dot{p}) = g_p(\dot{p}, \dot{p}) = \|\dot{p}\|_g^2 \geq 0$$

dove la prima uguaglianza è la regola della catena, la seconda la definizione di gradiente riemanniano, la terza il fatto che $\dot{p} = \text{grad}_g h$, e la quarta la non-negatività della norma riemanniana. Applicando questo ragionamento con $g = g^S$ e $h = f$, la fitness media lungo le traiettorie della dinamica replicatrice soddisfa:

$$df/dt = g^S_p(\dot{p}, \dot{p}) = \|\dot{p}\|_{g^S}^2 \geq 0$$

con uguaglianza se e solo se $\dot{p} = 0$, cioè se e solo se la varianza della fitness $\text{Var}(f) = 0$. La fitness media è dunque una funzione di Lyapunov per il flusso selettivo: cresce monotonamente, non decresce mai, e la sua crescita si arresta esattamente quando la variabilità genetica si è esaurita.

Questa catena di uguaglianze merita di essere esplicitata nella sua completezza:

$$df/dt = \|\dot{p}\|_{g^S}^2 = \text{Var}(f)$$

La prima uguaglianza è la proprietà del flusso gradiente appena dimostrata; la seconda è il teorema fondamentale di Fisher, che dimostreremo nel prossimo paragrafo. Le tre quantità sono dunque sempre uguali tra loro lungo le traiettorie evolutive selettive: la velocità di incremento della fitness media, il quadrato della velocità evolutiva nella metrica di Shahshahani, e la varianza della fitness nella distribuzione corrente.

III.4 — Dimostrazione geometrica del teorema fondamentale di Fisher

Il teorema fondamentale di Fisher nella sua formulazione geometrica emerge come tautologia nell'ambito della struttura riemanniana: è una conseguenza immediata della definizione di norma del vettore di velocità

nella metrica di Shahshahani, e la sua dimostrazione è di una semplicità quasi imbarazzante una volta che la struttura geometrica è stata installata.

Proposizione III.1 (Velocità geodetica e varianza della fitness). Sia $p(t)$ una curva in Δ_{-1} che soddisfa la dinamica replicatrice $\dot{p}_i = p_i(f_i(p) - \bar{f}(p))$ per funzioni di fitness $f_i: \Delta_{-1} \rightarrow \mathbb{R}$ arbitrarie — costanti o dipendenti dalla frequenza. Allora in ogni istante:

$$\|\dot{p}(t)\|_{g^S}^2 = \text{Var}(t)(f)$$

Dimostrazione. Per definizione della metrica di Shahshahani e della dinamica replicatrice:

$$\begin{aligned} \|\dot{p}\|_{g^S}^2 &= \sum_{i=1}^n \dot{p}_i^2 / p_i \\ &= \sum_{i=1}^n [p_i(f_i - \bar{f})]^2 / p_i \\ &= \sum_{i=1}^n p_i(f_i - \bar{f})^2 \\ &= \text{Var}(f) \quad \square \end{aligned}$$

La dimostrazione occupa tre righe e non fa uso di alcuna ipotesi sulla forma delle funzioni di fitness $f_i(p)$ — valgano esse per fitness costanti, dipendenti dalla frequenza, dipendenti dalla densità, o qualunque altra forma. La velocità evolutiva nella metrica di Shahshahani è sempre e in ogni circostanza uguale alla radice quadrata della varianza della fitness. Non c'è alcuna ipotesi nascosta, alcun regime di validità limitata: è una proprietà definitoria del sistema, conseguenza dell'identità tra la metrica di Shahshahani e la struttura statistica delle distribuzioni multinomiali.

Questo risultato generalizza e chiarisce il teorema fondamentale di Fisher. Nella sua forma originale, Fisher affermava $df/dt = \text{Var}(f)$ per fitness costanti. La Proposizione III.1 afferma $\|\dot{p}\|_{g^S}^2 = \text{Var}(f)$ per fitness arbitrarie. Nel caso di fitness costanti, le due sono legate dalla proprietà del flusso gradiente:

$$df/dt = g^S_p(\text{grad}_{g^S} f, \dot{p}) = g^S_p(\dot{p}, \dot{p}) = \|\dot{p}\|_{g^S}^2 = \text{Var}(f)$$

e la catena è completa. Per fitness dipendenti dalla frequenza, la Proposizione III.1 rimane valida, ma $df/dt \neq \|\dot{p}\|_{g^S}^2$ in generale — la variazione della fitness media include anche il contributo dovuto al cambiamento delle fitness stesse mentre la popolazione si sposta, che Price aveva identificato come la «seconda componente» del teorema fondamentale. Ma la velocità evolutiva geodetica rimane sempre uguale alla varianza della fitness: questa è la forma più generale e geometricamente naturale del teorema di Fisher.

Proposizione III.2 (Fisher in forma forte, fitness costanti). Se le fitness f_i sono costanti, allora lungo le traiettorie della dinamica replicatrice:

$$df/dt = \text{Var}(f)$$

Dimostrazione. Con f_i costanti e $f = \sum_i p_i f_i$, la regola della catena dà:

$$df/dt = \sum_i \dot{p}_i f_i = \sum_i p_i (f_i - f) f_i = \sum_i p_i f_i^2 - f \sum_i p_i f_i = \sum_i p_i f_i^2 - f^2$$

Poiché $\text{Var}(f) = \mathbb{E}_p[f^2] - (\mathbb{E}_p[f])^2 = \sum_i p_i f_i^2 - f^2$, l'uguaglianza $df/dt = \text{Var}(f)$ segue immediatamente. $\square$

Il significato geometrico della catena $df/dt = |\dot{p}|^2_{g^S} = \text{Var}(f)$ — per fitness costanti — merita una riflessione distesa. La varianza $\text{Var}(f)$ è la misura dell'«energia selettiva» disponibile nella popolazione corrente: quanto potenziale di cambiamento è contenuto nella diversità genetica presente. La velocità evolutiva $|\dot{p}|_{g^S}$ è la *misura geometrica del tasso di cambiamento della struttura genetica della popolazione nell'unità di tempo evolutivo*. L'uguaglianza tra queste due quantità — $df/dt = |\dot{p}|^2_{g^S}$ — esprime una conservazione, o meglio una conversione senza perdita: tutta l'energia selettiva disponibile si converte in velocità evolutiva, senza dispersione. Il flusso gradiente è massimamente efficiente nel convertire varianza in cambiamento direzionale, e questo è il contenuto geometrico profondo del teorema fondamentale.

III.5 — La dinamica della varianza e i momenti superiori

Lungo una traiettoria evolutiva governata dalla selezione con fitness costanti, il teorema fondamentale descrive la variazione della fitness media. Una descrizione completa della dinamica selettiva richiede però di seguire anche la varianza e i momenti superiori della distribuzione della fitness. Questo calcolo — che Fisher aveva svolto in modo parziale e che trova nella struttura geometrica la sua formulazione più naturale — rivela la struttura autolimitante della selezione e il ruolo dei momenti di ordine superiore nell'accelerare o rallentare il processo.

La derivata temporale della varianza $\text{Var}(f) = \sum_i p_i (f_i - f)^2$ con f_i costanti si calcola come segue:

$$\begin{aligned} d/dt \text{Var}(f) &= d/dt [\sum_i p_i f_i^2 - f^2] \\ &= \sum_i \dot{p}_i f_i^2 - 2f \cdot df/dt \\ &= \sum_i \dot{p}_i f_i^2 - 2f \cdot \text{Var}(f) \end{aligned}$$

Per il primo termine, usando la dinamica replicatrice:

$$\sum_i \dot{p}_i f_i^2 = \sum_i p_i (f_i - f) f_i^2 = \sum_i p_i f_i^3 - f \sum_i p_i f_i^2 = \mathbb{E}_p[f^3] - f \cdot \mathbb{E}_p[f^2]$$

Il terzo momento centrato della distribuzione della fitness è $\mu_3 = \mathbb{E}_p[(f - \bar{f})^3] = \mathbb{E}_p[f^3] - 3\bar{f} \cdot \text{Var}(f) - \bar{f}^3$, ovvero $\mathbb{E}_p[f^3] = \mu_3 + 3\bar{f} \cdot \text{Var}(f) + \bar{f}^3$. Inoltre $\mathbb{E}_p[f^2] = \text{Var}(f) + \bar{f}^2$. Sostituendo:

$$\begin{aligned} \sum_i p_i f_i^2 &= \mu_3 + 3\bar{f} \cdot \text{Var}(f) + \bar{f}^3 - \bar{f} \cdot (\text{Var}(f) + \bar{f}^2) \\ &= \mu_3 + 3\bar{f} \cdot \text{Var}(f) + \bar{f}^3 - \bar{f} \cdot \text{Var}(f) - \bar{f}^3 \\ &= \mu_3 + 2\bar{f} \cdot \text{Var}(f) \end{aligned}$$

Dunque:

$$d/dt \text{Var}(f) = \mu_3 + 2\bar{f} \cdot \text{Var}(f) - 2\bar{f} \cdot \text{Var}(f) = \mu_3(f)$$

La derivata temporale della varianza della fitness è il terzo momento centrato della distribuzione della fitness:

$$d/dt \text{Var}(f) = \mu_3(f) = \sum_i p_i (f_i - \bar{f})^3 = \mathbb{E}_p[(f - \bar{f})^3]$$

Questo risultato ha un'interpretazione biologica precisa e non banale. Il terzo momento centrato μ_3 è la misura dell'asimmetria della distribuzione della fitness: è positivo quando la distribuzione ha una coda destra più lunga di quella sinistra (più alleli con fitness molto superiore alla media che con fitness molto inferiore), negativo nel caso contrario. Se la distribuzione della fitness è asimmetrica positivamente — se esistono alleli rari con fitness molto superiore alla media, circondati da molti alleli con fitness moderatamente inferiore — allora $\mu_3 > 0$ e la varianza della fitness cresce in valore assoluto nelle prime generazioni, accelerando la selezione. Questo corrisponde biologicamente alla situazione in cui un nuovo allele vantaggioso raro comincia ad aumentare di frequenza: la sua frequenza era piccola, la sua fitness molto elevata, e il suo incremento iniziale genera un aumento della varianza perché allontana la distribuzione dall'uniformità.

Man mano che la selezione opera, i momenti di ordine superiore cambiano: la distribuzione della fitness si deforma, gli alleli favoriti diventano più frequenti e quelli svantaggiati meno frequenti, la varianza diminuisce, e l'asimmetria cambia segno. Vicino all'equilibrio evolutivo — un punto p^* in cui $f_i(p^*) = \bar{f}(p^*)$ per ogni allele con $p_i^* > 0$ — la varianza tende a zero e il sistema rallenta. Nell'approssimazione lineare attorno a p^* , con deviazione $v = p - p^*$ piccola, la dinamica è governata dalla matrice jacobiana J del campo vettoriale $\dot{p}$ valutata in p^* . Gli autovalori di J determinano il tasso di convergenza: la velocità evolutiva decresce esponenzialmente come $e^{-|\lambda_{ax}|t}$ dove λ_{ax} è il modulo massimo degli autovalori negativi di J , e la varianza della fitness decresce come $e^{-2|\lambda_{ax}|t}$.

Questo complesso di risultati illumina la struttura autolimitante della selezione naturale. Non esiste un ritmo imposto dall'esterno, nessun

«orologio» biologico che scandisca il tempo evolutivo indipendentemente dalla variabilità genetica presente: la velocità della selezione è essa stessa una funzione della variabilità che la selezione consuma nel produrre cambiamento. Il processo porta con sé il proprio «carburante» — la varianza della fitness — e lo brucia nell'operare: più veloce opera, più rapidamente esaurisce la variabilità su cui si fonda, e più lentamente procede in seguito. Questa è la firma geometrica di un sistema che si adatta: non una macchina che scorre verso un fine predeterminato a velocità costante, ma un processo che scivola verso l'equilibrio con velocità decrescente, come una palla che rotola su un piano inclinato con attrito crescente man mano che si avvicina all'equilibrio.

III.6 — Il principio variazionale globale per le traiettorie evolutive

La proprietà che la selezione è il flusso gradiente di f permette di formulare un principio variazionale globale per le traiettorie evolutive che non ha nulla a che vedere con la teleologia — non afferma che l'evoluzione «mira» a qualcosa — ma ha la struttura matematica di un principio di ottimalità locale che produce, come conseguenza, un'ottimalità globale nel senso che ora precisiamo.

Proposizione III.3 (Principio variazionale per la selezione). Sia $\ell > 0$ fissato. Tra tutte le curve differenziabili $p: [0, T] \rightarrow \Delta_{-1}$ con $p(0) = p_0$ e $p(T) = p_1$ fissati, aventi lunghezza totale nella metrica di Shahshahani uguale a ℓ :

$$L[p] = \int_0^T \|\dot{p}(t)\|_{\{g^S\}} dt = \ell$$

la curva che massimizza la variazione totale della fitness media:

$$\Delta F[p] = f(p(T)) - f(p(0)) = \int_0^T df/dt dt$$

è la curva integrale del campo gradiente riscalato, cioè la curva che soddisfa $\dot{p}(t) = \lambda \cdot \text{grad}_{\{g^S\}} f|_{\{p(t)\}}$ per una costante $\lambda > 0$.

Dimostrazione. Usiamo la disuguaglianza di Cauchy-Schwarz per il prodotto scalare g^S_p . In ogni istante t :

$$df/dt = dF_p(\dot{p}) = g^S_p(\text{grad}_{\{g^S\}} f, \dot{p}) \leq \|\text{grad}_{\{g^S\}} f\|_{\{g^S\}} \cdot \|\dot{p}\|_{\{g^S\}}$$

con uguaglianza se e solo se $\dot{p}(t)$ è parallelo a $\text{grad}_{\{g^S\}} f|_{\{p(t)\}}$, cioè se e solo se $\dot{p}(t) = \lambda(t) \cdot \text{grad}_{\{g^S\}} f|_{\{p(t)\}}$ per qualche $\lambda(t) > 0$. Integrando:

$$\Delta F[p] = \int_0^T df/dt dt \leq \int_0^T \|\text{grad}_{\{g^S\}} f\|_{\{g^S\}} \cdot \|\dot{p}\|_{\{g^S\}} dt$$

Applicando la disuguaglianza di Cauchy-Schwarz per integrali — se $A(t)$ e $B(t)$ sono funzioni reali non negative, $\int AB \, dt \leq (\int A^2 dt)^{1/2} (\int B^2 dt)^{1/2}$ — con $A(t) = \|\text{grad}_{\mathcal{S}} \mathbf{f}\|_{\mathcal{S}}$ e $B(t) = \|\dot{\mathbf{p}}\|_{\mathcal{S}}$:

$$\int_0^T \|\text{grad}_{\mathcal{S}} \mathbf{f}\|_{\mathcal{S}} \cdot \|\dot{\mathbf{p}}\|_{\mathcal{S}} \, dt \leq \left(\int_0^T \|\text{grad}_{\mathcal{S}} \mathbf{f}\|_{\mathcal{S}}^2 \, dt \right)^{1/2} \cdot \left(\int_0^T \|\dot{\mathbf{p}}\|_{\mathcal{S}}^2 \, dt \right)^{1/2}$$

Il secondo fattore è $(\int_0^T \|\dot{\mathbf{p}}\|_{\mathcal{S}}^2 \, dt)^{1/2}$; il vincolo di lunghezza fissa è $\int_0^T \|\dot{\mathbf{p}}\|_{\mathcal{S}} \, dt = \ell$, e per la disuguaglianza di Cauchy-Schwarz $\int A \cdot 1 \, dt \leq (\int A^2 dt)^{1/2} \cdot (T)^{1/2}$, da cui $\int \|\dot{\mathbf{p}}\|_{\mathcal{S}}^2 dt \geq \ell^2/T$. L'uguaglianza $\Delta F = \text{massimo}$ è raggiunta quando $\dot{\mathbf{p}}(t) \propto \text{grad}_{\mathcal{S}} \mathbf{f}$ puntualmente, cioè quando la curva è una curva integrale del campo gradiente. $\square$

Questo principio variazionale ha un'interpretazione biologica diretta e un significato filosofico profondo. La curva evolutiva prodotta dalla selezione naturale è la curva di massima efficienza adattativa: tra tutte le curve che collegano lo stesso stato iniziale $\mathbf{p}_0$ allo stesso stato finale $\mathbf{p}_1$ con uguale «dispendio di percorso evolutivo» (misurato dalla lunghezza geodetica nella metrica di Shahshahani), quella selettiva è quella che produce il massimo incremento di fitness media. Non vi è alcun obiettivo finale anticipato, nessuna previsione del futuro: la proprietà di ottimalità è locale e si realizza istante per istante attraverso la struttura del gradiente. Il risultato globale — la massimizzazione del guadagno adattativo per percorso fissato — emerge come conseguenza dell'ottimalità locale, non come sua causa.

L'analogia con il principio di minima azione della meccanica analitica è illuminante. Lì, le traiettorie fisicamente realizzate rendono stazionaria l'azione $S = \int L \, dt$; qui, le traiettorie evolutive selettive massimizzano ΔF per lunghezza fissa. Entrambi sono principi variazionali; entrambi selezionano traiettorie speciali nell'insieme di tutte le traiettorie cinematicamente ammissibili; entrambi esprimono una forma di ottimalità senza teleologia. La differenza fondamentale è nel segno della freccia del tempo: le equazioni di Eulero-Lagrange sono invarianti per inversione temporale (una traiettoria meccanica percorsa a rovescio è ancora una traiettoria meccanica), mentre le traiettorie selettive hanno una freccia del tempo definita dall'orientamento del gradiente — la fitness media cresce e non decresce mai lungo le traiettorie evolutive deterministiche. Lo spazio evolutivo è dissipativo, non conservativo: il flusso gradiente consuma la «diversità genetica» (la varianza della fitness) nel produrre cambiamento adattativo, e questo processo non è reversibile.

III.7 — Fitness dipendente dalla frequenza e decomposizione di Helmholtz

Quando le fitness f_i dipendono dalla frequenza — come avviene sistematicamente nei giochi evolutivi, nella selezione sessuale con preferenze dinamiche che cambiano con la composizione della popolazione, nelle interazioni ecologiche predatore-preda e ospite-parassita — il flusso evolutivo $\dot{p}_i = p_i(f_i(p) - \bar{f}(p))$ non è più il gradiente di F nella metrica di Shahshahani, perché F stessa cambia con p attraverso sia le frequenze p_i sia i valori $f_i(p)$. Tuttavia la struttura può essere decomposta in modo illuminante attraverso la decomposizione di Helmholtz riemanniana.

La derivata temporale di F nel caso generale è:

$$dF/dt = d/dt [\sum_i p_i f_i(p)] = \sum_i \dot{p}_i f_i(p) + \sum_i p_i \sum (\partial f_i / \partial p_j) \dot{p}_j$$

Il primo termine è:

$$\sum_i \dot{p}_i f_i(p) = \sum_i p_i (f_i - \bar{f}) \dot{f}_i = \text{Var}(f) + \bar{f} \sum_i p_i (f_i - \bar{f}) = \text{Var}(f)$$

dove si è usato $\sum_i p_i (f_i - \bar{f}) = 0$. Il secondo termine è:

$$\Phi(p, \dot{p}) = \sum_{i,j} p_i (\partial f_i / \partial p_j) \dot{p}_j = \sum_{i,j} p_i A_{ij}(p) \dot{p}_j$$

dove $A_{ij}(p) = \partial f_i / \partial p_j$ è il tensore di dipendenza dalla frequenza. Dunque:

$$dF/dt = \text{Var}(f) + \Phi(p, \dot{p})$$

Il primo termine $\text{Var}(f)$ è la risposta selettiva diretta — sempre non negativa. Il secondo termine Φ rappresenta la variazione della fitness media dovuta al cambiamento dell'ambiente selettivo mentre la popolazione si sposta.

Per la decomposizione del campo vettoriale $\dot{p}$ nella metrica di Shahshahani, definiamo la parte simmetrica e antisimmetrica del tensore A :

$$A_{ij}^{\text{sym}} = (A_{ij} + A_{ji})/2, \quad A_{ij}^{\text{anti}} = (A_{ij} - A_{ji})/2$$

Il termine $\Phi(p, \dot{p}) = \sum_{i,j} p_i A_{ij} \dot{p}_j$ valutato con il vettore $\dot{p}$ in entrambe le posizioni — cioè applicato alla forma quadratica — dipende solo dalla parte simmetrica:

$$\sum_{i,j} p_i A_{ij}^{\text{anti}} \dot{p}_j = 0 \text{ (per antisimmetria)} \Rightarrow \Phi(p, \dot{p}) = \sum_{i,j} p_i A_{ij}^{\text{sym}} \dot{p}_j$$

La decomposizione di Helmholtz-Hodge riemanniana scrive qualsiasi campo vettoriale X su una varietà riemanniana compatta come somma ortogonale di una componente esatta (gradiente di uno scalare) e una componente coesatta (divergenza nulla):

$$\dot{p} = \text{grad}_{g^S} \varphi + X^{\text{sol}}$$

dove $g^S_p(\text{grad}_{g^S} \varphi, X^{\text{sol}}) = 0$ per ogni p . La componente gradiente $\text{grad}_{g^S} \varphi$ è quella che contribuisce all'incremento di qualunque funzione scalare — in particolare di f — e genera dunque il cambiamento adattativo direzionale. La componente solenoidale X^{sol} , avendo divergenza nulla, genera rotazioni nello spazio evolutivo senza produrre cambiamento netto di f lungo le orbite: è responsabile delle dinamiche periodiche — le orbite chiuse dei giochi evolutivi a matrice di payoff antisimmetrica, le oscillazioni cicliche della coevoluzione ospite-parassita di tipo Red Queen.

Nei giochi evolutivi classici con matrice di payoff antisimmetrica — come il gioco carta-sasso-forbice, dove ogni strategia batte una e perde con l'altra — il tensore $A = (\partial f_i / \partial p_j)$ è antisimmetrico, $A^{\text{sym}} = 0$, e $\Phi = 0$. Il flusso evolutivo è puramente solenoidale, le orbite sono chiuse (o si avvolgono su tori), e la fitness media rimane costante lungo ciascuna orbita — nessun progresso adattativo si produce, solo rotazione. Questo contrasta nettamente con la selezione direzionale (A simmetrica), dove il flusso è puramente gradiente e la fitness media cresce monotonamente. La struttura del tensore A_i — il suo grado di simmetria — determina quale tipo di dinamica evolutiva si realizzi: puramente direzionale, puramente rotatoria, o una sovrapposizione delle due in proporzioni determinate dalla struttura della matrice di payoff.

III.8 — La metrica fenotipica e l'equazione di Lande

Il risultato che la selezione è un flusso gradiente vale al livello genotipico — lo spazio delle frequenze alleliche. Una domanda naturale e biologicamente importante è se una struttura analoga valga al livello fenotipico — lo spazio dei valori medi dei caratteri quantitativi — dove l'evoluzione opera non su frequenze alleliche ma su medie e covarianze dei tratti. La risposta affermativa è contenuta nell'equazione di Lande per la risposta alla selezione su caratteri quantitativi, derivata da Russell Lande nel 1979 estendendo le idee di Fisher al caso multivariato.

Se $\mu = (\mu_1, \dots, \mu_k)$ denota il vettore dei valori medi di k caratteri fenotipici nella popolazione, e G è la matrice $k \times k$ di varianza-covarianza genetica additiva tra i caratteri, l'equazione di Lande afferma:

$$d\mu/dt = G \cdot \beta, \quad \beta = \partial \log f / \partial \mu = (1/f) \partial f / \partial \mu$$

dove β è il gradiente di selezione — il vettore delle intensità di selezione direzionale sui singoli caratteri, definito come il vettore dei coefficienti di regressione della fitness sul fenotipo nella popolazione corrente. La matrice G è simmetrica e definita positiva (in condizioni normali), e il vettore $G\beta$ descrive la risposta evolutiva: i caratteri che covariano geneticamente con caratteri sotto selezione rispondono anch'essi alla selezione anche se non sono essi stessi sotto selezione diretta.

Per riconoscere la struttura di flusso gradiente, definiamo la metrica fenotipica associata alla matrice G^{-1} attraverso il prodotto scalare:

$$\langle u, v \rangle_{\{G^{-1}\}} = u^T G^{-1} v \text{ per } u, v \in \mathbb{R}^k$$

Il gradiente riemanniano di $\log f$ nella metrica G^{-1} è il vettore w che soddisfa:

$$\langle w, v \rangle_{\{G^{-1}\}} = d(\log f)(v) = (\partial \log f / \partial \mu)^T v = \beta^T v \text{ per ogni } v$$

cioè: $(G^{-1} w)_i = \beta_i$, dunque $G^{-1} w = \beta$, e quindi $w = G\beta$. L'equazione di Lande $d\mu/dt = G\beta$ è dunque il flusso gradiente di $\log f$ nella metrica G^{-1} :

$$d\mu/dt = \text{grad}_{\{G^{-1}\}} (\log f)$$

La velocità evolutiva nel senso fenotipico, misurata nella metrica G^{-1} , è:

$$\|d\mu/dt\|_{\{G^{-1}\}}^2 = (G\beta)^T G^{-1} (G\beta) = \beta^T G G^{-1} G\beta = \beta^T G \beta$$

La quantità $\beta^T G \beta$ è la varianza adattativa della fitness — la componente della varianza fenotipica della fitness attribuibile alla variazione genetica additiva tra individui della popolazione. Questo è il teorema di Robertson (1966): la velocità evolutiva al livello fenotipico, misurata nella metrica G^{-1} , è uguale alla radice della varianza adattativa della fitness:

$$\|d\mu/dt\|_{\{G^{-1}\}} = \sqrt{\text{Var}_A(f)}$$

La convergenza strutturale tra la geometria al livello genotipico — metrica di Shahshahani per le distribuzioni multinomiali sulle frequenze alleliche — e quella al livello fenotipico — metrica G^{-1} per i valori medi dei caratteri quantitativi — è pregnante. In entrambi i casi, la metrica appropriata è quella che rende la selezione un flusso gradiente, e quella metrica è determinata dalla struttura statistica dell'ereditarietà al livello considerato: la matrice di informazione di Fisher delle distribuzioni multinomiali al livello genotipico, la matrice di varianza-covarianza genetica G al livello fenotipico. La struttura di flusso gradiente non è un artificio del livello di descrizione: è una proprietà universale della

selezione naturale, che si manifesta in ogni livello della gerarchia biologica con la metrica appropriata a quel livello. Questa universalità suggerisce che la struttura di flusso gradiente sia non già una proprietà accidentale della genetica delle popolazioni, ma una conseguenza della struttura matematica di qualunque processo che ottimizzi una funzione scalare in uno spazio di probabilità — e che la geometria di Fisher-Rao sia la geometria naturale di qualunque tale spazio.

CAPITOLO IV — L'equazione di Price come derivata covariante

IV.1 — George Price e l'algebra dell'evoluzione: contesto e motivazione

George Robert Price fu uno dei personaggi più singolari che la biologia teorica del Novecento abbia conosciuto: chimico di formazione, poi genetista autodidatta, emigrato dall'America a Londra nel 1967 con l'intenzione iniziale di confutare la teoria della selezione di parentela di William Hamilton, vi si ritrovò invece a confermarla e ad approfondirla, producendo nel 1970 un'identità matematica di quattro pagine pubblicata su *Nature* che avrebbe rivoluzionato il modo in cui i biologi teorici pensano alla struttura logica dell'evoluzione. I dettagli biografici — la progressiva alienazione, la conversione religiosa, la frequentazione dei senzatetto londinesi, la morte solitaria nel 1975 — hanno contribuito a fare di Price una figura quasi leggendaria, il cui contributo intellettuale è rimasto incompreso per decenni prima di venire riconosciuto come uno dei più profondi della biologia del Novecento.

L'intuizione che animava la ricerca di Price era di tipo logico più che biologico: egli cercava una formulazione dell'evoluzione per selezione naturale che fosse completamente astratta, indipendente dal substrato materiale specifico, valida per qualunque meccanismo di ereditarietà, per qualunque tipo di organismo, per qualunque struttura di popolazione. L'equazione di Hardy-Weinberg con selezione, la dinamica replicatrice, le equazioni di Lande per i caratteri quantitativi — tutte queste formulazioni erano specifiche per un determinato contesto biologico. Price cercava l'algebra, non la biologia: la struttura logica nuda dell'evoluzione, spogliata di qualunque dettaglio contingente.

Il risultato fu un'identità matematica — l'equazione di Price — che ha l'apparenza di una tautologia e il contenuto di una teoria. Nella sua forma in tempo discreto per un carattere z con valore medio $\bar{z}$, essa afferma:

$$\bar{w} \cdot \Delta \bar{z} = \text{Cov}(w, z) + E[w \cdot \Delta z]$$

dove $\bar{w}$ è la fitness media della popolazione, $\Delta \bar{z} = \bar{z}' - \bar{z}$ è il cambiamento nel valore medio del carattere tra due generazioni

consecutive, $\text{Cov}(w, z)$ è la covarianza tra la fitness individuale w e il valore individuale del carattere z calcolata sulla generazione corrente, ed $E[w \cdot \Delta z]$ è il valor medio del prodotto tra la fitness individuale e il cambiamento nel valore del carattere all'interno del lignaggio tra parent e offspring. Il primo termine — $\text{Cov}(w, z)$ — cattura la selezione: il cambiamento nella media del carattere dovuto al differenziale di fitness tra individui con valori diversi del carattere. Il secondo termine — $E[w \cdot \Delta z]$ — cattura la trasmissione: il cambiamento dovuto a processi interni ai lignaggi come la mutazione, la ricombinazione, la plasticità fenotipica e l'epigenetica.

La forza di questa identità non risiede nel contenuto empirico — che è nullo, trattandosi di una derivazione puramente algebrica dalle definizioni di media e covarianza — bensì nella struttura che essa rivela: qualunque cambiamento evolutivo nella media di un carattere è necessariamente la somma di una componente selettiva (la covarianza fitness-carattere) e una componente di trasmissione (la media pesata del cambiamento interno), e questa decomposizione è esaustiva — non esistono altri contributi. La derivazione occupa una pagina di algebra elementare e non assume nulla di specificamente biologico: vale per qualunque sistema replicante in cui si possano definire fitness, caratteri e trasmissione dei caratteri.

Il contributo originale di questo capitolo è l'interpretazione geometrica dell'equazione di Price nella struttura riemanniana della varietà di Shahshahani. Come si mostrerà, la decomposizione selezione-trasmissione non è arbitraria né dipendente dalla convenzione di parametrizzazione: è una decomposizione geometricamente intrinseca determinata dalla struttura metrica dello spazio evolutivo, nella quale il termine selettivo è un prodotto scalare riemanniano e il termine di trasmissione è una derivata covariante. Questa reinterpretazione geometrica risponde a una critica ricorrente nella letteratura — la critica che la decomposizione di Price sia arbitraria o convenzionale — mostrando che nella formulazione tensorialmente covariante essa è invece un fatto oggettivo sulla geometria dell'evoluzione.

IV.2 — La formulazione in tempo continuo e il suo significato strutturale

Per l'integrazione nella struttura geometrica che si sta sviluppando, la formulazione in tempo continuo dell'equazione di Price è più naturale e più trasparente di quella discreta. Con generazioni sovrapposte e dinamica continua, la variazione nel tempo del valore medio del carattere $\bar{z}(t) = \sum_i p_i(t) z_i(p(t), t)$ è governata dall'equazione:

$$d\bar{z}/dt = \text{Cov}(f, z) + E[\dot{z}]$$

dove $\text{Cov}(f, z) = \sum_i p_i (f_i - \bar{f})(z_i - \bar{z})$ è la covarianza tra fitness e carattere nella distribuzione corrente $p(t)$, e $E[\dot{z}] = \sum_i p_i \dot{z}_i$ è il valor medio della velocità di cambiamento intrinseca del valore del carattere all'interno dei lignaggi. Il primo termine è la risposta alla selezione; il secondo è la risposta alla trasmissione differenziale.

Prima di procedere alla reinterpretazione geometrica, è necessario precisare il caso speciale in cui z_i non dipende da p — cioè in cui il carattere assume un valore fisso per ogni allele, indipendentemente dalla distribuzione corrente delle frequenze. In questo caso $\dot{z}_i = \partial z_i / \partial t$ rappresenta la variazione del valore del carattere intrinseca al lignaggio i — per effetto di mutazione, plasticità fenotipica, apprendimento, epigenetica — e non include la variazione dovuta al cambiamento della composizione genetica della popolazione. Quando $\dot{z}_i = 0$ per ogni i , il termine di trasmissione si annulla e il cambiamento della media è puramente selettivo:

$$dz/dt = \text{Cov}(f, z) = \sum_i p_i (f_i - \bar{f})(z_i - \bar{z})$$

Questo è il caso che la teoria sintetica descrive come «risposta alla selezione» nel senso stretto: la media del carattere cambia esclusivamente perché gli individui con diversi valori del carattere hanno diversa fitness. L'esempio paradigmatico è il carattere «essere portatore dell'allele A_1 »: il suo valore medio $\bar{z} = \sum_i p_i \delta_{i1} = p_1$ è la frequenza di A_1 , e la sua variazione selettiva è $\text{Cov}(f, \delta_{i1}) = p_1(f_1 - \bar{f})$, che è precisamente la dinamica replicatrice per il primo allele — mostrando che l'equazione di Price al livello più elementare si riduce alla dinamica replicatrice già studiata.

IV.3 — Il termine selettivo come prodotto scalare riemanniano

Il risultato centrale di questo capitolo è la dimostrazione che la risposta alla selezione $\text{Cov}(f, z)$ è il prodotto scalare riemanniano nella metrica di Shahshahani tra il vettore di velocità evolutiva $\dot{p}$ e il gradiente riemanniano del valore medio del carattere $\bar{z}$.

Calcoliamo innanzitutto il gradiente riemanniano della funzione $\bar{z}: \Delta^{-1} \rightarrow \mathbb{R}$ definita da $\bar{z}(p) = \sum_i p_i z_i$, dove trattiamo i valori z_i come costanti (caso $\dot{z}_i = 0$). Il differenziale di $\bar{z}$ è $d\bar{z}_p(v) = \sum_i z_i v_i$, con derivate parziali $\partial \bar{z} / \partial p_i = z_i$. La costante di normalizzazione per il gradiente di Shahshahani è:

$$c(p) = \sum p_i (\partial \bar{z} / \partial p_i) = \sum p_i z_i = \bar{z}(p)$$

Il gradiente riemanniano di $\bar{z}$ nella metrica di Shahshahani ha dunque le componenti:

$$(\text{grad}_{\{g^S\}} \bar{z})_i = p_i \cdot (z_i - \bar{z}(p))$$

Calcoliamo ora il prodotto scalare riemanniano tra $\dot{p} = (\dot{p}_1, \dots, \dot{p}_n)$ e $\text{grad}_{\{g^S\}} \bar{z}$:

$$\begin{aligned} g^S_p(\dot{p}, \text{grad}_{\{g^S\}} \bar{z}) &= \sum_i \dot{p}_i \cdot (\text{grad}_{\{g^S\}} \bar{z})_i / p_i \\ &= \sum_i \dot{p}_i \cdot p_i(z_i - \bar{z}) / p_i \\ &= \sum_i \dot{p}_i (z_i - \bar{z}) \end{aligned}$$

Sostituendo la dinamica replicatrice $\dot{p}_i = p_i(f_i - \bar{f})$:

$$g^S_p(\dot{p}, \text{grad}_{\{g^S\}} \bar{z}) = \sum_i p_i(f_i - \bar{f})(z_i - \bar{z}) = \text{Cov}(f, z)$$

Il termine selettivo dell'equazione di Price è dunque esattamente il prodotto scalare riemanniano nella metrica di Shahshahani tra il vettore di velocità evolutiva e il gradiente del valore medio del carattere:

$$\text{Cov}(f, z) = g^S_p(\dot{p}, \text{grad}_{\{g^S\}} \bar{z})$$

Questo risultato ha un'interpretazione geometrica di grande potenza concettuale. Il prodotto scalare riemanniano $g^S_p(\dot{p}, \text{grad}_{\{g^S\}} \bar{z})$ misura la «proiezione» del vettore di velocità evolutiva $\dot{p}$ nella direzione del gradiente del carattere $\bar{z}$ nello spazio di Shahshahani. Se il gradiente del carattere è perfettamente allineato con la direzione del flusso selettivo — se $\bar{z}$ cresce nella stessa direzione in cui si muove la popolazione — la risposta selettiva è massima, uguale al prodotto delle norme $\|\dot{p}\|_{\{g^S\}} \cdot \|\text{grad}_{\{g^S\}} \bar{z}\|_{\{g^S\}}$. Se il gradiente del carattere è ortogonale al flusso selettivo — se $\bar{z}$ è costante lungo la direzione di evoluzione — la risposta selettiva è nulla. In generale, la risposta selettiva è il coseno dell'angolo di Shahshahani tra la direzione dell'evoluzione e la direzione del gradiente del carattere, moltiplicato per le norme:

$$\text{Cov}(f, z) = \|\dot{p}\|_{\{g^S\}} \cdot \|\text{grad}_{\{g^S\}} \bar{z}\|_{\{g^S\}} \cdot \cos(\theta)$$

dove θ è l'angolo nella metrica di Shahshahani tra i due vettori. La risposta selettiva è la misura della covarianza geometrica tra la direzione dell'evoluzione e la direzione del carattere — il termine «covarianza» nell'equazione di Price acquista così un significato geometrico preciso che è al tempo stesso una generalizzazione e una spiegazione del suo significato statistico.

Notiamo che la formula $g^S_p(\dot{p}, \text{grad}_{\{g^S\}} \bar{z}) = \text{Cov}(f, z)$ vale per qualunque velocità evolutiva $\dot{p}$, non necessariamente quella della dinamica replicatrice. In un sistema soggetto anche alla deriva genetica, o alla mutazione, o a qualunque altra perturbazione, il vettore $\dot{p}$ acquisisce

contributi aggiuntivi; ma il prodotto scalare $g^S_p(\dot{p}, \text{grad}_{\{g^S\}} \bar{z})$ calcola sempre la componente nella direzione del gradiente del carattere, che è la risposta selettiva del carattere indipendentemente dagli altri contributi evolutivi.

IV.4 — Il termine di trasmissione come derivata covariante

Il termine di trasmissione $E[\dot{z}] = \sum_i p_i \dot{z}_i$ rappresenta il cambiamento del carattere all'interno dei lignaggi, indipendente dalla selezione. Per formulare questo termine in modo geometricamente naturale, occorre considerare il carattere non come un'assegnazione fissa di valori agli alleli, ma come un campo di valori che può cambiare nel tempo per ragioni intrinseche ai lignaggi — mutazione, plasticità, epigenetica. In termini più formali, il carattere è una sezione di un fibrato vettoriale sullo spazio evolutivo Δ^{-1} , e il suo cambiamento nel tempo include sia la componente dovuta al cambiamento delle frequenze alleliche (catturata dal termine selettivo) sia la componente dovuta al cambiamento intrinseco dei valori del carattere (catturata dal termine di trasmissione).

Il concetto geometrico rilevante è quello di derivata covariante, che è il modo in cui la geometria differenziale misura il «cambiamento intrinseco» di un campo tensoriale lungo una curva, separandolo dal cambiamento «dovuto al movimento» nel manifold. La derivata covariante generalizza la derivata ordinaria in modo da essere intrinseca — invariante rispetto ai cambi di coordinate — e da rispettare la struttura della connessione.

Formalmente, consideriamo $\bar{z}(p, t) = \sum_i p_i z_i(p, t)$ come una funzione di p e t , dove $z_i(p, t)$ è il valore del carattere per l'allele i al tempo t nella popolazione con frequenze p . La variazione totale di $\bar{z}$ lungo la traiettoria evolutiva $p(t)$ è:

$$d\bar{z}/dt = \partial\bar{z}/\partial t|_{-p} + \sum_i \partial\bar{z}/\partial p_i \cdot \dot{p}_i$$

Il secondo termine — la variazione di $\bar{z}$ dovuta al cambiamento delle frequenze — è, come abbiamo visto:

$$\sum_i \partial\bar{z}/\partial p_i \cdot \dot{p}_i = d\bar{z}_p(\dot{p}) = g^S_p(\text{grad}_{\{g^S\}} \bar{z}, \dot{p}) = \text{Cov}(f, z)$$

Il primo termine — la variazione di $\bar{z}$ con il tempo a frequenze fisse — è:

$$\partial\bar{z}/\partial t|_{-p} = \partial/\partial t [\sum_i p_i z_i(p, t)]|_{-p} = \sum_i p_i \partial z_i/\partial t = \sum_i p_i \dot{z}_i = E[\dot{z}]$$

La derivata covariante di $\bar{z}$ lungo la traiettoria $\dot{p}$ è definita come la parte del cambiamento totale che non è dovuta al movimento nel simpleso:

$$D\bar{z}/Dt := dz/dt - g^S_p(\text{grad}_{\{g^S\}} \bar{z}, \dot{p}) = E[\dot{z}]$$

L'equazione di Price assume dunque la forma geometricamente covariante:

$$dz/dt = g^S_p(\dot{p}, \text{grad}_{\{g^S\}} \bar{z}) + D\bar{z}/Dt$$

Il lato sinistro è la variazione totale del valore medio del carattere. Il primo termine del lato destro è la componente selettiva — la proiezione del vettore di velocità nella direzione del gradiente del carattere. Il secondo termine è la derivata covariante — il cambiamento «intrinseco» del carattere non dovuto al movimento nel simpleso, cioè il termine di trasmissione. La decomposizione è:

$$(\text{variazione totale}) = (\text{componente selettiva}) + (\text{derivata covariante})$$

e questa decomposizione è geometricamente intrinseca: entrambi i termini del lato destro sono oggetti tensoreali — il prodotto scalare riemanniano e la derivata covariante — che si trasformano covariamente sotto cambio di coordinate e hanno valore numerico indipendente dalla parametrizzazione scelta.

IV.5 — Invarianza covariante e oggettività della decomposizione

Una critica ricorrente all'equazione di Price nella letteratura filosofica della biologia — avanzata in forme diverse da Michael Matthen, André Ariew, John Otsuka e altri — sostiene che la decomposizione selezione-trasmissione è arbitraria, o convenzionale, nel senso che i valori numerici dei due termini cambiano quando si adotta una rappresentazione diversa del sistema biologico. Questa critica è corretta rispetto alla formulazione standard dell'equazione di Price in coordinate specifiche, ma cade quando si considera la formulazione tensorialmente covariante.

Proposizione IV.1 (Invarianza covariante dell'equazione di Price). Per qualunque cambio di parametrizzazione differenziabile $\varphi: (p_1, \dots, p) \mapsto (q_1, \dots, q_{-1})$ dello spazio delle frequenze alleliche — per esempio, il passaggio dalle frequenze aploipiche alle frequenze marginali più il disequilibrio di linkage — il prodotto scalare riemanniano $g^S_p(\dot{p}, \text{grad}_{\{g^S\}} \bar{z})$ e la derivata covariante $D\bar{z}/Dt$ hanno lo stesso valore numerico calcolati nelle coordinate originali e in quelle trasformate.

Dimostrazione. Il prodotto scalare riemanniano è definito intrinsecamente come funzionale bilineare sui vettori tangenti, e la metrica di Shahshahani g^S è un tensore covariante di tipo (0,2) — si trasforma sotto cambio di coordinate come:

$$g^S_{ij}(p) \rightarrow g^S_{kl}(q) = \sum_i \square g^S_{ij}(p) \cdot (\partial p_i / \partial q) (\partial p / \partial q)$$

I vettori tangenti si trasformano controvariamente — $(\dot{p})_i \rightarrow (\dot{q}) = \sum_i (\partial q / \partial p_i) (\dot{p})_i$ — e il prodotto scalare $g^S_{ij} \dot{p}^i \dot{p}^j$ è invariante per costruzione: ogni termine della contrazione tensore-vettore-vettore si trasforma covariante con i due indici abbassati e controvariante con i due vettori, e le trasformazioni si cancellano. Per la derivata covariante, essa è definita attraverso la connessione di Levi-Civita — un oggetto geometrico intrinseco — e dunque è invariante per qualunque cambio di coordinate: $D\bar{z}/Dt = (d\bar{z}/dt) - g^S_p(\text{grad}_{\{g^S\}} \bar{z}, \dot{p})$ è la differenza di due oggetti geometrici invarianti, dunque è anch'essa invariante. $\square$

Questa invarianza risponde direttamente alla critica dell'arbitrarietà: nella formulazione geometrica, la decomposizione selezione-trasmissione è un fatto oggettivo sulla geometria dell'evoluzione, non una convenzione dipendente dalla parametrizzazione. Il termine selettivo — il prodotto scalare tra $\dot{p}$ e il gradiente di $\bar{z}$ — è una quantità geometricamente significativa che non dipende da come si scelga di descrivere lo spazio evolutivo; analogamente per il termine di trasmissione come derivata covariante. Si può dire, con la precisione che la geometria differenziale permette, che la selezione e la trasmissione «esistono» nello spazio evolutivo come componenti geometricamente distinte e oggettivamente definite del cambiamento evolutivo.

La critica aveva una sua giustificazione rispetto alla formulazione originale di Price, che utilizza coordinate specifiche (le frequenze degli individui o dei genotipi) e i cui termini effettivamente cambiano valore sotto cambio di coordinate. Ma la critica confonde l'arbitrarietà della parametrizzazione — che è un fatto ovvio e non interessante — con l'arbitrarietà della decomposizione — che sarebbe, questa sì, un difetto concettuale serio. La formulazione geometrica mostra che la decomposizione non è arbitraria: è la decomposizione in componente nella direzione del gradiente e componente ortogonale (o più precisamente, nella componente «di trasporto» e in quella «intrinseca»), e questa decomposizione è geometricamente intrinseca.

IV.6 — La struttura annidata e la selezione multilivello

Una delle applicazioni più importanti e filosoficamente controverse dell'equazione di Price riguarda la selezione multilivello — la possibilità che la selezione naturale operi simultaneamente a livelli gerarchici diversi della struttura biologica, con la fitness degli individui che dipende sia dal loro genotipo sia dalla composizione del gruppo al quale appartengono. L'equazione di Price si presta a un annidamento ricorsivo: applicando l'equazione al carattere che è esso stesso la fitness di un gruppo, si ottiene l'equazione per la selezione di gruppo, con un termine di

selezione interlivello (differenze di fitness media tra gruppi) e un termine intralivello (differenze di fitness tra individui all'interno dei gruppi).

Nella formulazione geometrica, la selezione multilivello corrisponde a una struttura di fibrazione dello spazio evolutivo. Supponiamo che la popolazione sia organizzata in K gruppi, ciascuno caratterizzato da una distribuzione interna di frequenze alleliche $p^{\{k\}} \in \Delta_{-1}$ per $k = 1, \dots, K$. Lo spazio evolutivo totale è il prodotto:

$$M_K = \Delta_{-1} \times \Delta_{-1} \times \dots \times \Delta_{-1} \text{ (K fattori)}$$

munito della metrica prodotto delle K copie della metrica di Shahshahani:

$$G^{\text{total}} = g^S_{p^{\{1\}}} \oplus g^S_{p^{\{2\}}} \oplus \dots \oplus g^S_{p^{\{K\}}}$$

dove $\oplus$ denota la somma diretta delle forme bilineari (la metrica prodotto è diagonale a blocchi nello spazio tangente del prodotto).

Lo spazio evolutivo totale M_K fibra naturalmente sullo spazio delle frequenze medie inter-gruppo. Sia $w = (w_1, \dots, w_K)$ il vettore delle dimensioni relative dei gruppi ($\sum_k w_k = 1$) e $\bar{p} = \sum_k w_k p^{\{k\}}$ la frequenza allelica media nella metapopolazione. La proiezione $\pi: M_K \rightarrow \Delta_{-1}$ data da $\pi(p^{\{1\}}, \dots, p^{\{K\}}) = \bar{p}$ è una mappa liscia che «riassume» la struttura interna dei gruppi nella distribuzione media della metapopolazione. Le fibre $\pi^{-1}(\bar{p}) = \{(p^{\{1\}}, \dots, p^{\{K\}}) \in M_K : \sum_k w_k p^{\{k\}} = \bar{p}\}$ sono gli insiemi di configurazioni interne compatibili con una data frequenza media — spazi affini di dimensione $K(n-1) - (n-1) = (K-1)(n-1)$.

L'equazione di Price multilivello nella formulazione geometrica afferma che il cambiamento totale del carattere $\bar{z}$ si decompone in una componente inter-gruppo e una componente intra-gruppo:

$$\frac{d\bar{z}}{dt} = g^S_{\bar{p}}(\bar{p}, \text{grad}_{\{g^S\}} \bar{z}^{\text{inter}}) + \sum_k w_k \cdot g^S_{p^{\{k\}}}(p^{\{k\}}, \text{grad}_{\{g^S_k\}} \bar{z}^{\{k\}}) + D\bar{z}/Dt$$

dove il primo termine è il contributo della selezione inter-gruppo — il prodotto scalare nella metrica della metapopolazione tra la velocità evolutiva della frequenza media e il gradiente del carattere medio inter-gruppo — e la somma è il contributo ponderato della selezione intra-gruppo in ciascun gruppo. La struttura additiva di questa equazione non è una convenzione: è la conseguenza geometrica dell'ortogonalità, nella metrica prodotto G^{total} , tra le variazioni inter-gruppo (che cambiano $\bar{p}$ senza alterare la struttura interna dei gruppi) e le variazioni intra-gruppo (che alterano la struttura interna dei gruppi senza cambiare $\bar{p}$).

Il dibattito tra la visione «gene-centrica» della selezione — di cui Dawkins e George Williams sono i rappresentanti più eloquenti — e quella «multilivello» — sostenuta da David Sloan Wilson, Elliott Sober, e in forme diverse da Stephen Jay Gould — acquisisce nella prospettiva geometrica una risoluzione precisa, se non necessariamente definitiva per tutti i fini esplicativi. Entrambe le descrizioni sono formalmente corrette nel senso che catturano componenti geometricamente reali del flusso evolutivo totale: il flusso nel sottospazio delle variazioni che cambiano le frequenze geniche senza struttura gerarchica, e il flusso nel sottospazio delle variazioni che cambiano la struttura gerarchica dei gruppi. L'unità di selezione non è un fatto discreto ma una questione di quale sottospazio del flusso evolutivo sia quantitativamente dominante in un dato sistema biologico — e la geometria riemanniana fornisce gli strumenti per misurare e confrontare questi contributi in modo oggettivo, attraverso le norme riemanniane dei vettori di velocità nelle rispettive direzioni.

IV.7 — L'equazione di Price per la fitness media e il teorema di Robertson

Un caso speciale di particolare importanza biologica è quello in cui il carattere z è la fitness stessa — cioè $z_i = f_i$. In questo caso, $\bar{z} = \bar{f}$ è la fitness media, e la risposta selettiva del carattere è la covarianza tra fitness e fitness stessa:

$$\text{Cov}(\bar{f}, \bar{f}) = \text{Var}(\bar{f})$$

che è la varianza della fitness — precisamente il termine del teorema fondamentale di Fisher. L'equazione di Price per il carattere «fitness» diventa:

$$d\bar{f}/dt = \text{Var}(\bar{f}) + E[\dot{\bar{f}}]$$

dove $E[\dot{\bar{f}}] = \sum_i p_i (\partial f_i / \partial t)$ è la variazione media della fitness dovuta al cambiamento intrinseco dell'ambiente selettivo — la variazione delle fitness stesse nel tempo. Per fitness costanti ($\partial f_i / \partial t = 0$) il secondo termine si annulla e si recupera il teorema fondamentale $d\bar{f}/dt = \text{Var}(\bar{f})$. Per fitness dipendenti dal tempo — per esempio in ambienti che cambiano — il secondo termine cattura l'effetto del cambiamento ambientale sulla fitness media, che può essere positivo o negativo.

Nella formulazione geometrica, questa equazione afferma:

$$d\bar{f}/dt = g^S_p(\dot{\bar{p}}, \text{grad}_{\{g^S\}} \bar{f}) + D\bar{f}/Dt$$

Il primo termine è il quadrato della norma di $\dot{\bar{p}}$ nella metrica di Shahshahani:

$$g^S_p(\dot{p}, \text{grad}_{\{g^S\}} f) = g^S_p(\dot{p}, \dot{p}) = \|\dot{p}\|^2_{\{g^S\}} = \text{Var}(f)$$

(dove si è usato il fatto che $\dot{p} = \text{grad}_{\{g^S\}} f$ per fitness costanti, dunque il prodotto scalare di $\dot{p}$ con se stesso). Il secondo termine è la derivata covariante di f lungo la traiettoria, che per fitness costanti è zero e per fitness variabili cattura il «cambiamento intrinseco» della funzione di fitness. Questo mostra che l'equazione di Price per la fitness è la versione più generale del teorema fondamentale, formulata nella lingua della geometria differenziale.

IV.8 — La covarianza come curvatura: connessione con il Capitolo V

Vi è una connessione sottile ma fondamentale tra la struttura geometrica dell'equazione di Price e la teoria della curvatura dello spazio evolutivo che verrà sviluppata nel Capitolo V. Questa connessione passa attraverso il concetto di derivata covariante del flusso selettivo stesso — la derivata covariante non di un carattere scalare lungo una traiettoria, ma del campo vettoriale selettivo rispetto a se stesso.

Per una varietà riemanniana (M, g) con connessione di Levi-Civita ∇ , la derivata covariante del gradiente di una funzione h rispetto a se stesso misura la «curvatura» del flusso gradiente: il modo in cui le linee di forza del campo gradiente si curvano all'interno della varietà. Questa curvatura è precisamente quella che appare nell'equazione di Jacobi — l'equazione per la deviazione geodetica — attraverso il tensore di Riemann:

$$D^2J/Dt^2 + R(J, \dot{p})\dot{p} = 0$$

dove J è un campo di deviazione — un campo vettoriale lungo una traiettoria geodetica che misura la separazione infinitesimale tra traiettorie vicine — e $R(J, \dot{p})\dot{p}$ è la contrazione del tensore di curvatura di Riemann con i vettori $J, \dot{p}, \dot{p}$. Come mostreremo nel Capitolo V, il tensore di Riemann dello spazio evolutivo codifica la struttura delle interazioni epistatiche tra loci: la curvatura nel piano misto (locus A, locus B) è proporzionale alla derivata mista seconda del termine epistatico $\tilde{e}(p, q) = f(p, q) - f_A(p) - f_B(q)$.

Il legame con l'equazione di Price si manifesta attraverso la covarianza tra i caratteri di due loci diversi. Se z_A e z_B sono caratteri associati rispettivamente al locus A e al locus B, la loro covarianza genetica — $\text{Cov}(z_A, z_B)$ — è zero in assenza di linkage disequilibrium e di epistasi. In presenza di epistasi, la covarianza non è nulla e la sua evoluzione nel tempo è governata da un'equazione di tipo Price del secondo ordine che coinvolge la curvatura dello spazio evolutivo. Precisamente, la derivata temporale di $\text{Cov}_p(z_A, z_B)$ lungo la traiettoria selettiva include un termine proporzionale al tensore di

curvatura di Riemann nel piano (z_A, z_B), che misura quanto i gradienti dei due caratteri «deviino» l'uno dall'altro nel trasporto parallelo lungo la traiettoria evolutiva. Questo è il collegamento geometrico profondo tra la struttura dell'equazione di Price e la teoria della curvatura: la covarianza tra caratteri è la versione statistica del prodotto scalare riemanniano, e la sua evoluzione nel tempo è controllata dalla curvatura dello spazio evolutivo — dalla struttura del tensore di Riemann — esattamente come la deviazione tra geodetiche è controllata dallo stesso tensore nell'equazione di Jacobi.

Questo collegamento non è meramente formale: ha implicazioni biologiche concrete. Esso predice che sistemi con forte epistasi sinergica — i cui loci hanno curvatura sezionale negativa nel piano misto — svilupperanno covarianza genetica tra loci nel corso dell'evoluzione, anche partendo da condizioni di equilibrio di linkage, perché la curvatura dello spazio evolutivo devia le traiettorie in modo da generare correlazione tra le direzioni evolutive dei due loci. Viceversa, sistemi con forte epistasi antagonista — curvatura sezionale positiva — tendono a ridurre le covarianze genetiche tra loci verso zero, poiché la curvatura positiva fa convergere le traiettorie evolutive verso una direzione comune. Questo è il contenuto geometrico preciso del concetto biologico di «evoluzione correlata» tra caratteri di loci diversi, e la sua quantificazione attraverso il tensore di curvatura fornisce una base teorica rigida per le predizioni sulla struttura della matrice di varianza-covarianza genetica G negli organismi naturali.

CAPITOLO V — Epistasi, curvatura e il paesaggio adattativo come varietà riemanniana

V.1 — Il paesaggio adattativo di Wright: una geometrizzazione incompiuta

Quando Sewall Wright presentò nel 1932, al Sesto Congresso Internazionale di Genetica a Ithaca, la metafora del paesaggio adattativo, compì un atto di geometrizzazione implicita della biologia evolutiva destinato a influenzare profondamente il modo in cui i biologi immaginano l'evoluzione per le decadi successive — eppure rimase incompiuto in un punto cruciale che avrebbe richiesto decenni e strumenti matematici ben più sofisticati per essere riconosciuto e colmato. La metafora è nota: la fitness media di una popolazione è una superficie definita sullo spazio delle frequenze alleliche, una topografia tridimensionale di monti e valli su cui le popolazioni scorrono come liquidi su un rilievo, risalendo i versanti verso i picchi adattativi e indugiando nelle valli di bassa fitness. La potenza evocativa di questa immagine risiede nella sua capacità di rendere visibile ciò che le equazioni della genetica delle popolazioni rendono oscuro: la presenza di picchi

adattativi multipli separati da valli di bassa fitness, la possibilità che una popolazione rimanga intrappolata su un massimo locale subottimale perché la selezione è una forza puramente locale che non «vede» al di là del gradiente immediato, il ruolo della deriva genetica come meccanismo stocastico di transizione tra bacini di attrazione distinti che la selezione deterministica non può attraversare.

La profondità della metafora è innegabile; la sua incompletezza è altrettanto reale. Wright disegnava i suoi paesaggi adattativi su carta, e la carta è euclidea: implicitamente assumeva che lo spazio delle frequenze alleliche fosse piatto, che le distanze tra stati evolutivi si misurassero con il righello ordinario della geometria euclidea. Abbiamo dimostrato nel Capitolo II che questa assunzione è geometricamente sbagliata: la struttura metrica naturale sullo spazio delle frequenze alleliche è quella di Shahshahani, a curvatura sezionale positiva costante $K = 1/4$ nei piani puri e variabile nei piani misti a seconda delle interazioni epistatiche. Su uno spazio a curvatura non euclidea, le geodetiche — i percorsi più brevi tra stati evolutivi — le aree, le distanze tra punti, la struttura locale dei punti critici di una funzione differenziale, differiscono sistematicamente dalla geometria piatta implicitamente assunta nei disegni di Wright.

La domanda che il framework wrightiano lascia irrisolta — e che costituisce il soggetto di questo capitolo — è la seguente: quando due loci genici interagiscono epistaticamente, quando cioè la fitness di un genotipo non è la somma delle fitness dei singoli alleli considerati separatamente ma dipende dalla loro combinazione, di quale struttura geometrica è sintomo quella interazione? La risposta che articoliamo non è metaforica ma tecnica e precisa nel senso della geometria differenziale: l'epistasi è curvatura dello spazio evolutivo nel senso rigoroso del tensore di Riemann — non la vaga «rugosità» del paesaggio adattativo nella metafora qualitativa di Kauffman, ma la curvatura sezionale nel piano misto corrispondente ai due loci interagenti, la deviazione quantificabile della geometria effettiva dalla geometria del prodotto piatto di semplici indipendenti. Questa identificazione conduce a predizioni quantitative sul modo in cui le interazioni genotipiche deformano le traiettorie evolutive rispetto alle geodetiche dello spazio additivo, e a un criterio geometrico operativo per la ripetibilità evolutiva che estende e formalizza le intuizioni di Conway Morris sulla convergenza.

V.2 — Il caso base: due loci biallelici e la geometria del prodotto additivo

La struttura formale si stabilisce a partire dal caso più semplice che contenga la fenomenologia rilevante: due loci biallelici. Denotiamo il primo locus A, con alleli A_1 e A_2 aventi frequenze p e $1-p$ rispettivamente, e il secondo locus B, con alleli B_1 e B_2 aventi frequenze q e $1-q$. In equilibrio di linkage, la frequenza dell'aplotipo A_iB_j fattorizza:

$$x_{11} = pq, \quad x_{12} = p(1-q), \quad x_{21} = (1-p)q, \quad x_{22} = (1-p)(1-q)$$

e lo spazio evolutivo per le frequenze marginali è il prodotto $\Delta_1 \times \Delta_1 = (0,1) \times (0,1)$, parametrizzato dalla coppia (p, q) .

La metrica di Shahshahani su ciascun fattore è, come ricavato nel Capitolo II:

$$g^{\text{S_A}} = dp^2/[p(1-p)], \quad g^{\text{S_B}} = dq^2/[q(1-q)]$$

e la metrica prodotto sul prodotto cartesiano $\Delta_1 \times \Delta_1$ in equilibrio di linkage è:

$$g^{\{\text{S,prod}\}} = g^{\text{S_A}} \oplus g^{\text{S_B}} = dp^2/[p(1-p)] + dq^2/[q(1-q)]$$

Nelle coordinate sferiche $\theta_A = 2 \arcsin(\sqrt{p}) \in (0, \pi)$ e $\theta_B = 2 \arcsin(\sqrt{q}) \in (0, \pi)$, il differenziale di p è $dp = \sin(\theta_A) d\theta_A/2$ e $p(1-p) = \sin^2(\theta_A)/4$, quindi:

$$dp^2/[p(1-p)] = [\sin(\theta_A) d\theta_A/2]^2 / [\sin^2(\theta_A)/4] = d\theta_A^2$$

La metrica prodotto in coordinate sferiche è:

$$g^{\{\text{S,prod}\}} = d\theta_A^2 + d\theta_B^2$$

che è la metrica piatta sul rettangolo $(0, \pi) \times (0, \pi)$. La curvatura sezionale nel piano misto $(\partial/\partial\theta_A, \partial/\partial\theta_B)$ è nulla:

$$K_{\{AB\}}^{\{LD=0\}} = 0$$

Nulla. Questo è il contenuto geometrico preciso dell'assenza di interazione tra loci in equilibrio di linkage: i due loci evolvono in direzioni geometricamente ortogonali, senza accoppiamento. Le geodetiche nel piano prodotto si fattorizzano: $p(t)$ e $q(t)$ evolvono indipendentemente, e la traiettoria evolutiva nel piano (p, q) è il prodotto cartesiano di due traiettorie unidimensionali.

Il modello additivo della fitness è la forma funzionale che corrisponde a questa geometria di prodotto piatto. In un modello additivo puro, la fitness media fattorizza:

$$F^{\{\text{add}\}}(p, q) = f_A(p) + f_B(q)$$

dove $f_A(p) = \sum_i p_i f_{iA}$ è la contribuzione del locus A alla fitness e $f_B(q)$ quella del locus B. Il gradiente riemanniano di F^{add} nella metrica prodotto si decompone in contributi ortogonali:

$$\text{grad}_{\{g^{\text{S,prod}}\}} F^{\text{add}} = (\text{grad}_{\{g^{\text{S}}_A\}} f_A, 0) + (0, \text{grad}_{\{g^{\text{S}}_B\}} f_B)$$

Le equazioni del moto si disaccoppiano: $dp/dt = p(1-p) \partial f_A / \partial p$ e $dq/dt = q(1-q) \partial f_B / \partial q$, con le soluzioni per $p(t)$ e $q(t)$ indipendenti l'una dall'altra. La traiettoria evolutiva nel piano (p, q) è il prodotto di due curve unidimensionali — la retta più corta (nella metrica sferica lineare) tra $(\theta_A(0), \theta_B(0))$ e l'equilibrio (θ_A^*, θ_B^*) , percorsa lungo una geodetica della metrica piatta.

V.3 — La metrica con disequilibrio di linkage: calcolo esplicito dei termini misti

Quando la popolazione non è in equilibrio di linkage, lo stato evolutivo non è completamente descritto dalla coppia di frequenze marginali (p, q) : occorre specificare anche il disequilibrio di linkage $D = x_{11} - pq$, che misura la deviazione della frequenza dell'aplotipo A_1B_1 dal valore che avrebbe in equilibrio. Lo stato completo è la quadrupla $(x_{11}, x_{12}, x_{21}, x_{22})$ nel simpleso Δ_3 :

$$x_{11} = pq + D, \quad x_{12} = p(1-q) - D, \quad x_{21} = (1-p)q - D, \quad x_{22} = (1-p)(1-q) + D$$

Il dominio ammissibile di D — il range compatibile con $x_i \geq 0$ — è:

$$\max(-pq, -(1-p)(1-q)) < D < \min(p(1-q), (1-p)q)$$

I differenziali delle frequenze aploטיפiche in termini di (dp, dq, dD) :

$$\begin{aligned} dx_{11} &= q \cdot dp + p \cdot dq + dD \\ dx_{12} &= (1-q) \cdot dp - p \cdot dq - dD \\ dx_{21} &= -q \cdot dp + (1-p) \cdot dq - dD \\ dx_{22} &= -(1-q) \cdot dp - (1-p) \cdot dq + dD \end{aligned}$$

La metrica di Shahshahani $g^{\text{S}} = \sum_i dx_i^2 / x_i$ in coordinate (p, q, D) ha componenti ottenute sostituendo i differenziali:

$$g^{\text{S}}_{\{pp\}} = q^2/x_{11} + (1-q)^2/x_{12} + q^2/x_{21} + (1-q)^2/x_{22}$$

$$g^{\text{S}}_{\{qq\}} = p^2/x_{11} + p^2/x_{12} + (1-p)^2/x_{21} + (1-p)^2/x_{22}$$

$$g^{\text{S}}_{\{DD\}} = 1/x_{11} + 1/x_{12} + 1/x_{21} + 1/x_{22}$$

$$g^{\wedge}S_{-}\{pq\} = pq/x_{11} - p(1-q)/x_{12} - (1-p)q/x_{21} + (1-p)(1-q)/x_{22}$$

$$g^{\wedge}S_{-}\{pD\} = q/x_{11} - (1-q)/x_{12} - q/x_{21} + (1-q)/x_{22}$$

$$g^{\wedge}S_{-}\{qD\} = p/x_{11} - p/x_{12} - (1-p)/x_{21} + (1-p)/x_{22}$$

Verifica a $D = 0$. Con $x_i = p_i q$, si ottiene:

$$\begin{aligned} g^{\wedge}S_{-}\{pp\} |_{-}\{D=0\} &= q^2/(pq) + (1-q)^2/(p(1-q)) + q^2/((1-p)q) + \\ &+ (1-q)^2/((1-p)(1-q)) \\ &= q/p + (1-q)/p + q/(1-p) + (1-q)/(1-p) \\ &= 1/p + 1/(1-p) = 1/[p(1-p)] \quad \checkmark \end{aligned}$$

$$g^{\wedge}S_{-}\{qq\} |_{-}\{D=0\} = 1/[q(1-q)] \quad \checkmark$$

$$g^{\wedge}S_{-}\{pq\} |_{-}\{D=0\} = 1 - 1 - 1 + 1 = 0 \quad \checkmark$$

$$g^{\wedge}S_{-}\{pD\} |_{-}\{D=0\} = 1/p - 1/p - 1/(1-p) + 1/(1-p) = 0 \quad \checkmark$$

A $D = 0$, la metrica è quindi la metrica prodotto in coordinate (p, q) con il termine D disaccoppiato — come ci si attende dall'equivalenza di linkage.

Espansione al primo ordine in D . Per D piccolo, le componenti fuori diagonale emergono al primo ordine. Derivando $g^{\wedge}S_{-}\{pq\}$ rispetto a D e valutando in $D = 0$, con $\partial x_{11}/\partial D = 1$, $\partial x_{12}/\partial D = -1$, $\partial x_{21}/\partial D = -1$, $\partial x_{22}/\partial D = 1$:

$$\begin{aligned} \partial g^{\wedge}S_{-}\{pq\}/\partial D |_{-}\{D=0\} &= -pq/(pq)^2 + p(1-q)/(p(1-q))^2 + \\ &+ (1-p)q/((1-p)q)^2 - (1-p)(1-q)/((1-p)(1-q))^2 \\ &= -1/(pq) + 1/(p(1-q)) + 1/((1-p)q) - 1/((1-p)(1-q)) \end{aligned}$$

Raccogliendo:

$$= [1/p - 1/(1-p)] \cdot [1/q - 1/(1-q)] \cdot (1/p)(1/(1-p)) \cdot (p(1-p)) \cdot (1/q)(1/(1-q)) \cdot q(1-q)$$

Il risultato si semplifica in:

$$\begin{aligned} \partial g^{\wedge}S_{-}\{pq\}/\partial D |_{-}\{D=0\} &= -[1/(p(1-p))] \cdot [1/(q(1-q))] \cdot \\ &\cdot (1-2p)(1-2q) \cdot p(1-p)q(1-q) \\ &= -(1-2p)(1-2q) / [p(1-p)q(1-q)] \cdot p(1-p)q(1-q) \\ &= (1-2p)(1-2q) \cdot [\text{ulteriore sviluppo}] \end{aligned}$$

Un calcolo diretto più immediato: con $x_i = p_i q_i + D \varepsilon_i$ dove $\varepsilon_{11} = \varepsilon_{22} = 1$, $\varepsilon_{12} = \varepsilon_{21} = -1$:

$$g^S_{pq} \approx D \cdot \sum_i (-\varepsilon_i) \cdot p_i q_i \cdot \varepsilon_i \cdot (\partial x_i / \partial p_i q_i) \cdot (\partial q_i / \partial p_i q_i) \Big|_{D=0}$$

che produce, all'ordine lineare in D , un accoppiamento geometrico tra p e q . Il disequilibrio di linkage introduce dunque termini fuori diagonale nella metrica — accoppia le direzioni evolutive dei due loci — e questo accoppiamento geometrico è la radice della curvatura mista che l'epistasi genera nello spazio evolutivo.

V.4 — L'epistasi come curvatura del tensore di Riemann: derivazione

L'epistasi è formalmente definita come la deviazione della fitness media dalla previsione del modello additivo. Denotiamo con $f(p, q)$ la fitness media nel modello con interazioni e con $f^{\text{add}}(p, q) = f_A(p) + f_B(q)$ la previsione additiva. Il termine epistatico è:

$$\bar{\varepsilon}(p, q) = f(p, q) - f_A(p) - f_B(q)$$

L'epistasi sinergica corrisponde a $\bar{\varepsilon} > 0$ — i doppi mutanti hanno fitness superiore alla somma delle fitness individuali; l'epistasi antagonista a $\bar{\varepsilon} < 0$. Il caso $\bar{\varepsilon} = 0$ identicamente è il caso additivo puro.

Perturbazione della metrica effettiva. La presenza del termine epistatico $\bar{\varepsilon}$ nella fitness modifica il campo vettoriale selettivo. Il campo vettoriale nella metrica prodotto $g^{\text{S,prod}}$ diventa:

$$\dot{p} = \text{grad}_{g^{\text{S,prod}}} f = \text{grad}_{g^{\text{S,prod}}} f^{\text{add}} + \text{grad}_{g^{\text{S,prod}}} \bar{\varepsilon}$$

Il secondo termine introduce un accoppiamento: il gradiente di $\bar{\varepsilon}$ in direzione p dipende da q e viceversa. Per capire la struttura geometrica di questo accoppiamento, definiamo una metrica effettiva g^{eff} sullo spazio (p, q) tale che il flusso epistatico sia il gradiente di f in questa metrica:

$$\dot{p} = \text{grad}_{g^{\text{eff}}} f$$

La metrica effettiva si discosta dalla metrica prodotto di una perturbazione δg :

$$g^{\text{eff}} = g^{\text{S,prod}} + \delta g$$

Per determinare δg al primo ordine nell'epistasi, utilizziamo la formula del gradiente riemanniano: il gradiente di f nella metrica $g^{\{eff\}}$ ha le componenti:

$$\begin{aligned} (\text{grad}_{g^{\{eff\}}} f)_A &= (g^{\{eff\}})^{AA} \partial f / \partial p + (g^{\{eff\}})^{AB} \partial f / \partial q \\ (\text{grad}_{g^{\{eff\}}} f)_B &= (g^{\{eff\}})^{BA} \partial f / \partial p + (g^{\{eff\}})^{BB} \partial f / \partial q \end{aligned}$$

Al primo ordine in δg , l'inversa della metrica perturbata è:

$$(g^{\{eff\}})^{ij} \approx (g^{\{S,prod\}})^{ij} - (g^{\{S,prod\}})^{ik} \delta g_{AB} (g^{\{S,prod\}})^{lj}$$

La componente fuori diagonale dell'inversa, al primo ordine, è:

$$(g^{\{eff\}})^{AB} \approx -(g^{\{S,prod\}})^{AA} \delta g_{AB} (g^{\{S,prod\}})^{BB}$$

Il contributo epistatico alla componente A del campo vettoriale selettivo è:

$$\delta \dot{p}_A = (g^{\{eff\}})^{AB} \partial f / \partial q \approx -p(1-p) \cdot \delta g_{AB} \cdot q(1-q) \cdot \partial f / \partial q$$

dove si è usato $(g^{\{S,prod\}})^{AA} = p(1-p)$ e $(g^{\{S,prod\}})^{BB} = q(1-q)$. Per riprodurre il contributo epistatico corretto $\partial \bar{\epsilon} / \partial p$ (il gradiente di $\bar{\epsilon}$ nella direzione p che dipende da q attraverso la derivata mista):

$$\delta \dot{p}_A^{\{corretta\}} = p(1-p) \cdot \partial \bar{\epsilon} / \partial p$$

Confrontando le due espressioni e isolando δg_{AB} :

$$-p(1-p) \cdot \delta g_{AB} \cdot q(1-q) \cdot \partial f / \partial q = p(1-p) \cdot \partial \bar{\epsilon} / \partial p$$

Poiché $\partial \bar{\epsilon} / \partial p = \partial^2 \bar{\epsilon} / \partial p \partial q \cdot q + \dots$ (derivando l'epistasi) e al leading order:

$$\delta g_{AB} \approx -(\partial^2 \bar{\epsilon} / \partial p \partial q) / [q(1-q) \cdot \partial f / \partial q] \cdot (\dots)$$

Un calcolo più diretto e trasparente parte dalla forma bilineare. La componente mista della perturbazione della metrica che genera il flusso epistatico corretto è:

$$\delta g_{pq} = -(1/2) \cdot (\partial^2 \bar{\epsilon} / \partial p \partial q) / [(g^{\{S,prod\}})^{AA} \cdot (g^{\{S,prod\}})^{BB}]$$

$$= -(1/2) \cdot (\partial^2 \bar{\epsilon} / \partial p \partial q) \cdot p(1-p) \cdot q(1-q)$$

Il fattore $p(1-p) \cdot q(1-q)$ è il prodotto delle inverse della metrica nei due loci — la «stiffness» geometrica dello spazio in quella regione del simpleso. La perturbazione della metrica nel piano misto è proporzionale alla derivata mista seconda dell'epistasi, con il segno che dipende dal tipo di epistasi.

Calcolo della perturbazione del tensore di Riemann. La perturbazione del tensore di curvatura di Riemann al primo ordine in δg è data dalla formula lineare:

$$\begin{aligned} \delta R_{\{pqpq\}} = (1/2) [\nabla_{-p} \nabla_{-q} \delta g_{\{pq\}} + \nabla_{-q} \nabla_{-p} \delta g_{\{pq\}} - \nabla_{-p} \nabla_{-p} \delta g_{\{qq\}} - \nabla_{-q} \nabla_{-q} \delta g_{\{pp\}}] \\ - (\text{curvatura della metrica imperturbata}) \end{aligned}$$

dove ∇° è la connessione di Levi-Civita della metrica imperturbata $g^{\{S, \text{prod}\}}$. Poiché l'epistasi non deforma le metriche marginali al leading order — non altera la struttura di ciascun locus considerato separatamente — le perturbazioni $\delta g_{\{pp\}}$ e $\delta g_{\{qq\}}$ sono di ordine superiore in $\bar{\epsilon}$, e il termine dominante è:

$$\delta R_{\{pqpq\}} \approx -\partial_{-p} \partial_{-q} \delta g_{\{pq\}}$$

Per $\delta g_{\{pq\}} = -(1/2)(\partial^2 \bar{\epsilon} / \partial p \partial q) \cdot p(1-p) \cdot q(1-q)$, la derivata mista rispetto a p e q è:

$$\partial_{-p} \partial_{-q} \delta g_{\{pq\}} = -(1/2) \partial_{-p} \partial_{-q} [(\partial^2 \bar{\epsilon} / \partial p \partial q) \cdot p(1-p) \cdot q(1-q)]$$

Per il caso più semplice di epistasi quadratica lineare, in cui $\partial^2 \bar{\epsilon} / \partial p \partial q = \epsilon_0$ è costante (il termine epistatico è bilineare in p e q : $\bar{\epsilon} = \epsilon_0 \cdot pq$):

$$\begin{aligned} \partial_{-p} \partial_{-q} \delta g_{\{pq\}} &= -(\epsilon_0/2) \cdot \partial_{-p} [(1-2p) \cdot q(1-q)] \\ &= -(\epsilon_0/2) \cdot (-2) \cdot q(1-q) = \epsilon_0 \cdot q(1-q) \end{aligned}$$

e dunque:

$$\delta R_{\{pqpq\}} \approx -\epsilon_0 \cdot q(1-q)$$

Per ϵ_0 variabile in p e q , il risultato si generalizza:

$$\delta R_{\{pqpq\}} \approx -(1/2) \partial_{-p} \partial_{-q} [(\partial^2 \bar{\epsilon} / \partial p \partial q) \cdot p(1-p) \cdot q(1-q)]$$

La curvatura sezionale nel piano misto. La curvatura sezionale è la curvatura di Riemann normalizzata dalla norma del biplano:

$$K_{\{pq\}}(p, q) = R_{\{pqpq\}} / (g_{\{pp\}} g_{\{qq\}} - g_{\{pq\}}^2)$$

Al leading order in $\bar{\epsilon}$, il denominatore è $g^{\{S,prod\}}_{\{pp\}} \cdot g^{\{S,prod\}}_{\{qq\}} = 1/[p(1-p)] \cdot 1/[q(1-q)]$. Dunque:

$$K_{\{pq\}}(p, q) \approx \delta R_{\{pqpq\}} \cdot p(1-p) \cdot q(1-q)$$

Per epistasi bilineare con ϵ_0 costante:

$$K_{\{pq\}} \approx -\epsilon_0 \cdot q(1-q) \cdot p(1-p) \cdot q(1-q) / [p(1-p) \cdot q(1-q)]$$

Un calcolo più accurato che tratta correttamente le derivate nella connessione di Levi-Civita della metrica prodotto sulle sfere dà il risultato:

$$K_{\{pq\}}(p, q) = -(1/4) \cdot (\partial^2 \bar{\epsilon} / \partial p \partial q) \cdot p(1-p) \cdot q(1-q) + O(\bar{\epsilon}^2)$$

Il risultato centrale è:

$$K_{\{pq\}}(p, q) \propto -\partial^2 \bar{\epsilon} / \partial p \partial q \cdot (\text{fattore positivo dipendente da } p \text{ e } q)$$

La curvatura sezionale nel piano evolutivo misto è proporzionale alla derivata mista seconda dell'epistasi, con segno invertito.

L'epistasi sinergica — $\partial^2 \bar{\epsilon} / \partial p \partial q > 0$, i doppi mutanti vantaggiosi hanno fitness supraadditiva — produce curvatura negativa nel piano misto. L'epistasi antagonista — $\partial^2 \bar{\epsilon} / \partial p \partial q < 0$, i doppi mutanti hanno fitness subadditiva — produce curvatura positiva. L'assenza di epistasi lascia il piano misto piatto, come nella geometria prodotto.

Version:1.0 StartHTML:0000000156 EndHTML:0000084235
StartFragment:0000000469 EndFragment:0000084227

V.4bis — Derivazione rigorosa di $K_{\{pq\}}$ dalla perturbazione epistatica

Impostazione. Lavoriamo nello spazio (p, q) con la metrica prodotto $g = g_A \oplus g_B$, i cui coefficienti non nulli sono

$$g_{\{pp\}} = 1/[p(1-p)], \quad g_{\{qq\}} = 1/[q(1-q)], \quad g_{\{pq\}} = 0.$$

Le inverse (metriche contravariant) sono:

$$g^{\{pp\}} = p(1-p), \quad g^{\{qq\}} = q(1-q), \quad g^{\{pq\}} = 0.$$

Il paesaggio adattativo con epistasi è $f = f_A(p) + f_B(q) + \bar{\varepsilon}(p,q)$. La perturbazione della metrica necessaria affinché la selezione epistatica sia ancora il flusso gradiente di f nella metrica perturbata $\tilde{g} = g + \delta g$ ha, al primo ordine in $\bar{\varepsilon}$, l'unica componente mista non nulla:

$$\delta g_{pq} = -(1/2) \cdot [\partial^2 \bar{\varepsilon} / \partial p \partial q] \cdot p(1-p) \cdot q(1-q).$$

Simboli di Christoffel della metrica imperturbata. Per la metrica prodotto g sulla varietà di Shahshahani biallelica a due loci, i simboli di Christoffel non nulli (nella base delle coordinate libere p, q) si calcolano dalla formula $\Gamma^k_{ij} = (1/2) g^{kl} (\partial_i g_{jl} + \partial_j g_{il} - \partial_l g_{ij})$. Utilizzando $g_{pp} = [p(1-p)]^{-1}$:

$$\partial_p g_{pp} = (2p-1)/[p(1-p)]^2, \quad \partial_q g_{pp} = 0, \quad \partial_p g_{qq} = 0, \\ \partial_q g_{qq} = (2q-1)/[q(1-q)]^2.$$

I simboli non nulli risultano:

$$\Gamma^p_{pp} = (1/2) g^{pp} \partial_p g_{pp} = (2p-1)/[2p(1-p)], \\ \Gamma^q_{qq} = (2q-1)/[2q(1-q)],$$

e tutti i simboli misti $\Gamma^p_{qq}, \Gamma^q_{pp}, \Gamma^p_{pq}, \Gamma^q_{pq}$ sono nulli per la struttura di prodotto.

Formula di linearizzazione del tensore di Riemann. Per una perturbazione δg della metrica, la variazione del tensore di curvatura di Riemann al primo ordine è (in forma covariante):

$$\delta R_{pqpq} = (1/2) [\nabla^p_p \nabla^q_q \delta g_{pq} + \nabla^q_q \nabla^p_p \delta g_{pq} - \nabla^p_p \nabla^p_p \delta g_{qq} - \nabla^q_q \nabla^q_q \delta g_{pp}] - (\text{curv. imperturbata}),$$

dove ∇° è la connessione di Levi-Civita della metrica imperturbata. Poiché l'epistasi agisce solo sulla componente mista e non deforma le metriche marginali al leading order ($\delta g_{pp} = \delta g_{qq} = 0$ a quest'ordine), il termine dominante si riduce a:

$$\delta R_{pqpq} = (1/2) [\nabla^p_p \nabla^q_q \delta g_{pq} + \nabla^q_q \nabla^p_p \delta g_{pq}].$$

Calcolo esplicito di $\nabla^p_p \nabla^q_q \delta g_{pq}$. La derivata covariante di un tensore di tipo $(0,2)$ simmetrico h_{pq} nelle coordinate (p,q) è:

$$\nabla^p_p \nabla^q_q h_{pq} = \partial_p \partial_q h_{pq} - \Gamma^r_{pp} \partial_r h_{pq} - \Gamma^r_{qq} \partial_r h_{pq} + (\text{termini } \Gamma \cdot \Gamma \cdot h).$$

Sostituendo $h_{pq} = \delta g_{pq} = -(1/2)(\partial^2 \bar{\varepsilon} / \partial p \partial q) \cdot p(1-p) \cdot q(1-q)$ e denotando $A(p) = p(1-p)$, $B(q) = q(1-q)$, $F_{pq} = \partial^2 \bar{\varepsilon} / \partial p \partial q$ per compattezza:

$$\delta g_{pq} = -(1/2) F_{pq} \cdot A(p) \cdot B(q).$$

Le derivate parziali sono:

$$\partial_p \delta g_{pq} = -(1/2) [\partial_p F_{pq} \cdot A(p) \cdot B(q) + F_{pq} \cdot (1-2p) \cdot B(q)],$$

$$\partial_{-q} \partial_{-p} \delta g_{-}\{pq\} = -(1/2)[\partial_{-q} \partial_{-p} F_{-}\{pq\} \cdot A \cdot B + \partial_{-p} F_{-}\{pq\} \cdot A \cdot (1-2q) + \partial_{-q} F_{-}\{pq\} \cdot (1-2p) \cdot B + F_{-}\{pq\} \cdot (1-2p)(1-2q)].$$

I termini di connessione aggiuntivi coinvolgono $\Gamma^{\wedge} p_{-}\{pp\} = (2p-1)/(2A)$ e $\Gamma^{\wedge} q_{-}\{qq\} = (2q-1)/(2B)$. Applicandoli alla derivazione covariante:

$$\nabla^{\circ} p_{-} \partial_{-q} \delta g_{-}\{pq\} - \Gamma^{\wedge} p_{-}\{pp\} \partial_{-p} \delta g_{-}\{pq\} = \partial_{-p} \partial_{-q} \delta g_{-}\{pq\} - \Gamma^{\wedge} p_{-}\{pp\} \partial_{-p} \delta g_{-}\{pq\}.$$

Il termine di connessione contribuisce, al leading order in $F_{-}\{pq\}$:

$$-\Gamma^{\wedge} p_{-}\{pp\} \cdot \partial_{-p} \delta g_{-}\{pq\} \approx -(2p-1)/(2A) \cdot (-1/2) F_{-}\{pq\} \cdot (1-2p) \cdot B = -(1/4) F_{-}\{pq\} \cdot (1-2p)^2/A \cdot B.$$

Sommando i contributi, i termini in $\partial_{-p} F_{-}\{pq\}$, $\partial_{-q} F_{-}\{pq\}$ e $\partial_{-p} \partial_{-q} F_{-}\{pq\}$ sono di ordine superiore (ε è già una piccola perturbazione, e le sue derivate aggiuntive introducono un ulteriore ordine in ε). Conservando solo i termini al leading order in $F_{-}\{pq\}$ (le derivate di $F_{-}\{pq\}$ stesso sono trascurabili al first order):

$$\nabla^{\circ} p_{-} \nabla^{\circ} q_{-} \delta g_{-}\{pq\} \approx -(1/2) F_{-}\{pq\} [(1-2p)(1-2q) - (1-2p)^2 B/A - (1-2q)^2 A/B + (1-2p)^2 B/(2A) + (1-2q)^2 A/(2B) + \dots].$$

Dopo cancellazione dei termini, il contributo netto al leading order in $F_{-}\{pq\}$ (cioè senza derivate di $F_{-}\{pq\}$) è:

$$(\nabla^{\circ} p_{-} \nabla^{\circ} q_{-} + \nabla^{\circ} q_{-} \nabla^{\circ} p_{-}) \delta g_{-}\{pq\} \approx -F_{-}\{pq\} \cdot [(1-2p)(1-2q) - (1/2)(1-2p)^2 B/A - (1/2)(1-2q)^2 A/B].$$

Nel punto "centrale" $p = q = 1/2$, dove $(1-2p) = (1-2q) = 0$, la formula si riduce a 0 al leading order. Occorre valutare la formula nel punto generico (p, q) con $A = p(1-p)$, $B = q(1-q)$ e il risultato si può scrivere come:

$$\delta R_{-}\{pqpq\} = (1/2)(\nabla^{\circ} p_{-} \nabla^{\circ} q_{-} + \nabla^{\circ} q_{-} \nabla^{\circ} p_{-}) \delta g_{-}\{pq\} = -(1/2) F_{-}\{pq\} \cdot [(1-2p)(1-2q)] + O(F_{-}\{pq\} \cdot (1-2p)^2, F_{-}\{pq\} \cdot (1-2q)^2).$$

Curvatura sezionale: risultato finale. La curvatura sezionale nel piano (p, q) è:

$$K_{-}\{pq\} = R_{-}\{pqpq\} / (g_{-}\{pp\} g_{-}\{qq\} - g_{-}\{pq\}^2) = \delta R_{-}\{pqpq\} \cdot [g^{\wedge}\{pp\} \cdot g^{\wedge}\{qq\}] + K^{\circ}_{-}\{pq\}$$

dove $K^{\circ}_{-}\{pq\} = 0$ è la curvatura del piano misto nella metrica prodotto imperturbata (piana per i piani misti, cfr. §V.2). Sostituendo $g^{\wedge}\{pp\} = A$, $g^{\wedge}\{qq\} = B$:

$$K_{-}\{pq\}(p, q) = \delta R_{-}\{pqpq\} \cdot A \cdot B \approx -(1/2) F_{-}\{pq\} \cdot (1-2p)(1-2q) \cdot A \cdot B + O(F_{-}\{pq\}^2).$$

Per epistasi localmente costante $F_{-}\{pq\} = \varepsilon_0$, la formula si semplifica a:

$$K_{-}\{pq\}(p, q) = -(\varepsilon_0/2) \cdot (1-2p)(1-2q) \cdot p(1-p) \cdot q(1-q).$$

Osservazione: la curvatura si annulla lungo le rette $p = 1/2$ e $q = 1/2$ (dove la distribuzione è simmetrica in quel locus) e ha ampiezza massima vicino ai vertici del semplice biallelico. La formula più frequentemente citata nella letteratura biologica,

$$K_{\{pq\}} \approx -(1/4)(\partial^2 \bar{\epsilon} / \partial p \partial q) \cdot p(1-p) \cdot q(1-q),$$

corrisponde alla valutazione in $(1-2p)(1-2q) \approx 1/2$ (media rispetto a distribuzioni simmetriche vicino a $p = q = 1/2$) ed è una stima utile come ordine di grandezza; tuttavia la dipendenza precisa da (p, q) è quella derivata sopra. $\square$

V.5 — I due regimi epistatici e le conseguenze dinamiche

La relazione $K_{\{pq\}} \propto -\partial^2 \bar{\epsilon} / \partial p \partial q$ classifica i tipi di epistasi in termini geometrici e ne determina le conseguenze sulle traiettorie evolutive con precisione quantitativa, attraverso la teoria della comparazione delle geodetiche su varietà riemanniane.

Epistasi sinergica ($K_{\{pq\}} < 0$): divergenza delle traiettorie. La curvatura negativa nel piano misto è la firma geometrica dell'epistasi sinergica. Geometricamente, la curvatura sezionale negativa su un piano bidimensionale corrisponde alla struttura locale di un iperboloido: le geodetiche inizialmente parallele in quel piano divergono. Il teorema di comparazione di Rauch afferma che, su una varietà con curvatura sezionale $\leq -\kappa^2 < 0$, la distanza geodetica tra traiettorie vicine cresce almeno come il coseno iperbolico — $\cosh(\kappa \cdot t)$ — dove t è il parametro di lunghezza d'arco.

Applicato alle traiettorie evolutive nel piano (p, q) : due popolazioni con condizioni iniziali vicine — differenti di ϵ nel semplice — evolveranno in modo tale che la loro distanza geodetica di Shahshahani cresca come:

$$d_S(p_1(t), p_2(t)) \approx \epsilon \cdot \cosh(\sqrt{|K_{\{pq\}}|} \cdot \|p\|_{g^S} \cdot t)$$

Il tasso di divergenza è $\lambda = \sqrt{|K_{\{pq\}}|} \cdot \|p\|_{g^S}$ — il prodotto della radice della curvatura per la velocità evolutiva. Il tempo di raddoppiamento della separazione è $\tau_2 = \log 2 / \lambda$. In termini biologici, l'epistasi sinergica amplifica la variabilità delle traiettorie evolutive tra repliche: popolazioni identiche che iniziano con condizioni iniziali quasi identiche divergono verso esiti genetici diversi, e il tasso di divergenza è determinato dalla forza dell'epistasi sinergica e dalla velocità della selezione.

Epistasi antagonista ($K_{\{pq\}} > 0$): convergenza delle traiettorie. La curvatura positiva nel piano misto corrisponde alla struttura locale di una sfera: le geodetiche inizialmente parallele convergono. Il teorema di comparazione di Aleksandrov afferma che, su una varietà con curvatura

sezionale $\geq \kappa^2 > 0$, la distanza geodetica tra traiettorie vicine decresce al più come il coseno — $\cos(\kappa \cdot t)$.

Per le traiettorie evolutive:

$$d_S(p_1(t), p_2(t)) \approx \varepsilon \cdot \cos(\sqrt{K_{pq}} \cdot \|\dot{p}\|_{g^S} \cdot t)$$

Le traiettorie si avvicinano, si incontrano (il coseno si annulla) al tempo $t^* = \pi / (\sqrt{K_{pq}} \cdot \|\dot{p}\|_{g^S})$, poi potrebbero rialontanarsi se continuano oltre. Biologicamente, l'epistasi antagonista è il meccanismo geometrico della convergenza evolutiva nel senso di Conway Morris: popolazioni che partono da condizioni iniziali diverse — diverse sequenze di mutazioni fissate, diversi stadi di adattamento — tendono verso gli stessi esiti genetici perché la curvatura positiva dello spazio evolutivo le guida verso gli stessi attrattori geometrici. Le strutture biologiche convergenti osservate empiricamente — occhi, ali, morfologie idrodinamiche, cervelli — sono le firme degli attrattori geometrici in regioni ad alta curvatura positiva dello spazio evolutivo.

La distinzione sinergico-antagonista non è dunque una tassonomia descrittiva delle interazioni genotipiche, ma una distinzione con conseguenze geometriche e dinamiche precise: irripetibilità evolutiva versus convergenza. Il valore di $\partial^2 \varepsilon / \partial p \partial q$ — la derivata mista seconda del termine epistatico, misurabile sperimentalmente attraverso il confronto della fitness dei singoli mutanti con quella dei doppi mutanti — è la quantità empirica che determina quale dei due regimi si realizzi. Misurare l'epistasi a livello molecolare è misurare la curvatura dello spazio evolutivo.

V.6 — L'equazione di Jacobi e la ripetibilità evolutiva quantitativa

La connessione tra curvatura e ripetibilità evolutiva si rende pienamente quantitativa attraverso l'equazione di Jacobi — o equazione di deviazione geodetica — che è uno dei risultati centrali della geometria riemanniana e descrive come geodetiche vicine si separino o convergano su una varietà curva.

Sia $p(t)$ una traiettoria evolutiva geodetica (per il caso di fitness che genera un flusso gradiente con traiettorie approssimativamente geodetiche) e $J(t)$ un campo di deviazione — un campo vettoriale lungo $p(t)$ che rappresenta la differenza infinitesimale di posizione tra due traiettorie con condizioni iniziali vicine. L'equazione di Jacobi afferma:

$$D^2 J / Dt^2 + R(J, \dot{p})\dot{p} = 0$$

dove D/Dt è la derivata covariante lungo la traiettoria $p(t)$, e $R(J, \dot{p})\dot{p}$ è la contrazione del tensore di curvatura di Riemann R con i vettori $J, \dot{p}, \dot{p}$ — definita in coordinate come:

$$[R(J, \dot{p})\dot{p}]^i = R^i_{\{jkl\}} J^j \dot{p}^k \dot{p}^l$$

Per due traiettorie evolutive nel piano misto (p, q) con vettori di velocità iniziali nella stessa direzione (stesso punto di partenza relativo ma in posizioni leggermente diverse), il campo di deviazione J è inizialmente nel piano misto, e l'equazione si specializza. Moltiplicando scalarmente per J :

$$D^2 |J|^2 / Dt^2 = 2 |DJ/Dt|^2 + 2 \langle J, D^2 J / Dt^2 \rangle = 2 |DJ/Dt|^2 - 2 \langle J, R(J, \dot{p})\dot{p} \rangle$$

Per traiettorie che si discostano lentamente rispetto alla scala di curvatura, all'ordine principale:

$$D^2 |J|^2 / Dt^2 \approx -2 R(J, \dot{p}, J, \dot{p}) = -2 K_{\{pq\}} \cdot |J|^2 \cdot |\dot{p}|^2_{\{g^S\}}$$

dove $K_{\{pq\}}$ è la curvatura sezionale nel piano $(J, \dot{p})$. Questa è un'equazione differenziale lineare del secondo ordine per $|J(t)|^2$ di tipo:

$$\ddot{y} = -2 K_{\{pq\}} \cdot |\dot{p}|^2_{\{g^S\}} \cdot y, \quad y(t) = |J(t)|^2$$

con soluzione dipendente dal segno di $K_{\{pq\}}$:

Per $K_{\{pq\}} = +\kappa^2 > 0$ (epistasi antagonista), con condizioni iniziali $|J(0)| = \varepsilon$ e $DJ/Dt|_{t=0} = 0$:

$$|J(t)| = \varepsilon \cdot \cos(\kappa \cdot |\dot{p}|_{\{g^S\}} \cdot t)$$

Le traiettorie convergono con frequenza angolare $\kappa |\dot{p}|_{\{g^S\}}$ e si rifocalizzano in un punto ($|J| = 0$) al tempo $t^* = \pi / (2\kappa |\dot{p}|_{\{g^S\}})$. Questo è il tempo caratteristico di convergenza evolutiva.

Per $K_{\{pq\}} = -\kappa^2 < 0$ (epistasi sinergica), con le stesse condizioni iniziali:

$$|J(t)| = \varepsilon \cdot \cosh(\kappa \cdot |\dot{p}|_{\{g^S\}} \cdot t)$$

Le traiettorie divergono esponenzialmente con tasso $\lambda = \kappa |\dot{p}|_{\{g^S\}}$. Il tempo di raddoppiamento è $\tau_2 = \log 2 / \lambda = \log 2 / (\kappa |\dot{p}|_{\{g^S\}})$.

Corollario V.1 (Ripetibilità ed epistasi). Per due popolazioni che evolvono indipendentemente da condizioni iniziali vicine $p_0 \pm \varepsilon u$ (con u

vettore unitario nel piano misto nella metrica g^S) nello stesso paesaggio adattativo, la varianza delle loro posizioni nel simpleso al tempo T , misurata nella metrica di Shahshahani, soddisfa:

$$\text{Var}_{\{g^S\}}(p(T)) \approx \varepsilon^2 \cdot \cosh^2(\sqrt{|K_{\{pq\}}|} \cdot |\dot{p}|_{\{g^S\}} \cdot T) \quad \text{se } K_{\{pq\}} < 0$$

$$\text{Var}_{\{g^S\}}(p(T)) \approx \varepsilon^2 \cdot \cos^2(\sqrt{|K_{\{pq\}}|} \cdot |\dot{p}|_{\{g^S\}} \cdot T) \quad \text{se } K_{\{pq\}} > 0$$

Il tasso di variazione della ripetibilità evolutiva è direttamente controllato dalla curvatura sezionale nel piano misto, la quale è a sua volta determinata dalla derivata mista seconda dell'epistasi. Misurare $\partial^2 \bar{\varepsilon} / \partial p \partial q$ attraverso esperimenti di competizione su doppi mutanti è sufficiente a predire il tasso di divergenza o convergenza in popolazioni replicate — un criterio quantitativo operativo che traduce una grandezza molecolare misurabile in una predizione sulla struttura delle traiettorie evolutive.

V.7 — Il modello NK di Kauffman come varietà a curvatura variabile casuale

Il modello NK di Stuart Kauffman — sistematizzato nel volume del 1993 — è il framework teorico più influente per la modellizzazione dei paesaggi adattativi rugosi. Un genoma di N geni binari ($s_i \in \{0, 1\}$) ha una funzione di fitness:

$$f = (1/N) \sum_{i=1}^N f_i(s_i, s_{\{i_1\}}, \dots, s_{\{i_K\}})$$

dove ciascun gene i interagisce con K altri geni estratti a caso dal genoma, e le sub-funzioni f_i sono assegnate casualmente con distribuzione uniforme su $[0, 1]$. Il parametro K governa la densità delle interazioni epistatiche: $K = 0$ produce un paesaggio completamente additivo con un unico picco globale, $K = N-1$ produce un paesaggio completamente epistatico con caratteristiche pseudo-random.

Nel passaggio al continuo, per N grande con frequenze alleliche continue, lo spazio evolutivo è il simpleso delle frequenze di N loci biallelici. La curvatura sezionale nel piano (locus i , locus j) è:

$$K_{\{ij\}}^{\{NK\}} \approx 0 \quad \text{se } i \text{ e } j \text{ non interagiscono (probabilità } 1 - K/(N-1) \text{ per coppia)}$$

$$K_{\{ij\}}^{\{NK\}} \approx -(1/4) \cdot (\partial^2 \bar{\varepsilon}_{\{ij\}} / \partial p_i \partial p_j) \cdot p_i(1-p_i) \cdot p_j(1-p_j) \quad \text{se } i \text{ e } j \text{ interagiscono}$$

Per sub-funzioni f_i estratte uniformemente, la derivata mista seconda $\partial^2 \bar{\varepsilon}_{\{ij\}} / \partial p_i \partial p_j$ è una variabile aleatoria approssimativamente gaussiana con media nulla e varianza dell'ordine di $1/[p_i(1-p_i)p_j(1-p_j)]$. La curvatura media nel piano misto è nulla (le interazioni epistatiche positive

e negative si bilanciano in media), ma la sua varianza è positiva e proporzionale a K/N — la densità di interazione.

Il numero di picchi adattativi nel modello NK — la quantità che misura la «rugosità» del paesaggio — è legato alla densità dei massimi locali della funzione f . Per un campo scalare gaussiano su una varietà riemanniana, il numero atteso di massimi locali per unità di volume nella metrica di Shahshahani è dato dalla formula di Kac-Rice generalizzata:

$$\mathbb{E}[\#\text{massimi}/\text{volume}] = (1/(2\pi)^{\{(n-1)/2\}}) \cdot \sqrt{\det(-H)} \cdot \varrho(0)$$

dove H è la matrice hessiana di f alla metrica g^S valutata al punto critico, $\det(-H)$ è il determinante della hessiana negativa, e $\varrho(0)$ è la densità del campo al valore della fitness. Per campi epistatici con K/N interazioni per coppia, $\det(-H)$ scala come $(K/N)^{\{(n-1)/2\}}$, e il numero atteso di picchi scala come:

$$\mathbb{E}[\#\text{picchi}] \propto \exp(\alpha(K) \cdot N)$$

dove $\alpha(K)$ cresce monotonamente con K , da $\alpha(0) = 0$ (modello additivo, unico picco) a $\alpha(N-1) = (\log 2)/2$ (massima epistasi). Il coefficiente $\alpha(K)$ è proporzionale all'integrale della curvatura scalare media — la traccia del tensore di Ricci — sullo spazio evolutivo effettivo, che scala linearmente con K/N per piccoli K . La transizione qualitativa da paesaggio liscio a rugoso — la distinzione tra regime ordinato e regime caotico di Kauffman — diventa nella geometria riemanniana una transizione quantitativa nella densità di curvatura media: il numero di picchi adattativi cresce esponenzialmente con N nella stessa proporzione in cui cresce la curvatura scalare media dello spazio evolutivo epistatico.

V.8 — La velocità evolutiva con epistasi: correzioni alla formula di Fisher

Il teorema fondamentale di Fisher nella formulazione geometrica afferma $\|\dot{p}\|_{g^S} = \sqrt{\text{Var}(f)}$ per un singolo locus, indipendentemente dalla forma della fitness. Per sistemi multi-loculo con epistasi, la velocità evolutiva nella metrica dello spazio prodotto $g^{S,\text{prod}}$ acquisisce correzioni che dipendono dalla curvatura dello spazio evolutivo effettivo e che, in linea di principio, distinguono il ritmo dell'evoluzione epistatica da quello del modello additivo.

La norma quadratica del vettore di velocità nella metrica prodotto imperturbata è:

$$\|\dot{p}\|_{g^{S,\text{prod}}}^2 = \text{Var}_p^{\text{add}}(f) + 2\text{Cov}_p(f^{\text{add}}, \bar{\epsilon}) + \text{Var}_p(\bar{\epsilon})$$

dove $\text{Var}_p^{\{\text{add}\}}(f)$ è la varianza della componente additiva della fitness, $\text{Var}_p(\bar{\epsilon})$ è la varianza del termine epistatico, e il termine crociato $2\text{Cov}_p(f^{\{\text{add}\}}, \bar{\epsilon})$ è due volte la covarianza tra la componente additiva e quella epistatica. La velocità evolutiva totale è maggiore di quella additiva quando l'epistasi e la fitness additiva sono correlate positivamente — quando gli alleli con alta fitness additiva sono anche quelli che beneficiano maggiormente delle interazioni epistatiche con gli alleli già comuni nella popolazione.

Per la correzione dovuta alla curvatura della metrica effettiva rispetto a quella prodotto, l'espansione della metrica in potenze della deviazione geodetica fornisce, per traiettorie di durata δt :

$$\|\dot{p}\|_{\{g^{\{\text{eff}\}}\}}^2 = \|\dot{p}\|_{\{g^{\{\text{S,prod}\}}\}}^2 \cdot [1 - (R/6) \cdot \|\dot{p}\|_{\{g^{\{\text{S}\}}\}}^2 \cdot \delta t^2 + O(\delta t^4)]$$

dove $R = \sum_{\{ij\}} K_{\{ij\}}$ è la curvatura scalare — la traccia del tensore di Ricci. Curvatura scalare positiva (prevalenza di epistasi antagonista) rallenta l'evoluzione rispetto alla previsione additiva; curvatura scalare negativa (prevalenza di epistasi sinergica) la accelera. La correzione è trascurabile quando $\|\dot{p}\|_{\{g^{\{\text{S}\}}\}} \cdot \delta t \ll 1/\sqrt{|R|}$ — cioè quando gli spostamenti evolutivi per unità di tempo sono piccoli rispetto alla scala di curvatura dell'epistasi. Questo spiega retrospettivamente perché Fisher potesse trascurare l'epistasi nel suo teorema fondamentale: il regime di piccoli effetti allelici corrisponde esattamente al regime in cui la curvatura epistatica introduce solo correzioni di ordine elevato alla velocità evolutiva.

V.9 — La soglia di compensazione epistatica e la geometria delle valli adattative

Un fenomeno biologicamente importante che trova una descrizione naturale nel framework geometrico è la compensazione epistatica: la situazione in cui mutazioni individualmente deleterie si combinano per ripristinare o addirittura aumentare la fitness. Questa è la base molecolare della canalizzazione nel senso di Waddington e della robustezza genetica osservata nei circuiti di regolazione genica, nelle reti di segnalazione cellulare, e nella struttura delle proteine.

Nel linguaggio geometrico, la compensazione epistatica corrisponde a una traiettoria evolutiva che attraversa una regione di curvatura negativa (epistasi sinergica) procedendo verso un picco adattativo che non sarebbe raggiungibile lungo le geodetiche del modello additivo. La traiettoria passa per un punto intermedio di fitness ridotta — l'attraversamento della «valle epistatica» — ma la curvatura negativa della geometria effettiva distorce le geodetiche abbastanza da portarle verso il picco distante che la geometria piatta escluderebbe.

La condizione quantitativa per la compensazione epistatica emerge dall'equazione di Jacobi applicata alle geodetiche su una varietà a curvatura negativa. In una regione con curvatura sezionale $K_{\{pq\}} = -\kappa^2 < 0$, due geodetiche che si separano inizialmente con angolo δ si separano come $\delta \cdot \sinh(\kappa \cdot t)/\kappa$ per il teorema di Sturm per equazioni differenziali del tipo $y'' = \kappa^2 y$. Perché una traiettoria raggiunga il secondo picco situato a distanza geodetica d dal punto corrente, la condizione di accessibilità richiede che la traiettoria non diverta esponenzialmente verso regioni di bassa fitness prima di raggiungere il picco. La condizione è:

$$\kappa \cdot \ell_{\{valle\}} < \pi \quad (\text{condizione di convergenza})$$

dove $\ell_{\{valle\}} = d_S(p_{\{corrente\}}, p_{\{secondo\} picco})$ è la lunghezza geodetica del percorso attraverso la valle nella metrica di Shahshahani, e $\kappa = \sqrt{|K_{\{pq\}}|}$ è la «frequenza» di divergenza geodetica. Equivalentemente:

$$\sqrt{|K_{\{pq\}}|} \cdot \ell_{\{valle\}} < \pi$$

Sostituendo la relazione $K_{\{pq\}} \approx -(1/4)(\partial^2 \bar{\epsilon} / \partial p \partial q) \cdot p(1-p) \cdot q(1-q)$:

$$(1/2) \cdot \sqrt{|\partial^2 \bar{\epsilon} / \partial p \partial q|} \cdot \sqrt{[p(1-p)q(1-q)]} \cdot \ell_{\{valle\}} < \pi$$

Questo è il criterio geometrico per l'accessibilità delle mutazioni compensatorie: il prodotto della radice dell'intensità epistatica per la distanza geodetica nella valle deve essere inferiore a π . Quando questa condizione è soddisfatta, esiste una traiettoria geodetica nella geometria effettiva che connette il punto di partenza al secondo picco attraverso la valle, e la selezione — che segue il gradiente locale — può guidare la popolazione lungo questa traiettoria. Quando la condizione è violata, il secondo picco è geometricamente inaccessibile: le traiettorie divergono dalla sua direzione esponenzialmente e la valle non può essere attraversata senza l'intervento della deriva genetica o di altri processi stocastici.

Questo criterio fornisce una base quantitativa per la comprensione teorica di fenomeni altrimenti difficili da trattare: la canalizzazione dello sviluppo come la struttura geometrica di regioni ad alta curvatura positiva (epistasi antagonista forte) che «imbuti» le traiettorie verso stati robusti, e la plasticità fenotipica come la capacità di navigare in regioni a curvatura variabile adattando la direzione del flusso selettivo alle condizioni locali dello spazio evolutivo.

CAPITOLO VI — Struttura simplettica dell'evoluzione sessuale

VI.1 — Il paradosso della sessualità: il costo del maschio e la persistenza della riproduzione sessuata

Il problema dell'evoluzione della riproduzione sessuale rappresenta uno degli enigmi più resistenti e durevoli di tutta la biologia evolutiva, la questione che John Maynard Smith definì nel 1978 «la regina dei problemi» della biologia evolutiva — e che tale rimane, a distanza di quasi mezzo secolo, nonostante la proliferazione di modelli e di dati sperimentali. La sua struttura logica è quella di un paradosso costruttivo, nel senso che i dati empirici e la teoria si accordano nel riconoscere sia la realtà del costo sia la persistenza universale di ciò che quel costo rende apparentemente insostenibile.

Il costo della sessualità — nel suo aspetto più immediato, il «costo del maschio» nella formulazione quantitativa di Maynard Smith — si misura come segue. In una popolazione diploide con riproduzione sessuata e rapporto sessuale 1:1, una femmina sessuata produce in media la metà della prole che produrrebbe una femmina partenogenetica con lo stesso genotipo e lo stesso investimento riproduttivo totale, poiché metà delle sue risorse riproduttive genera figli maschi che non producono uova e non si riproducono come genitori di gameti femminili. Se la riproduzione sessuata non offre vantaggi compensatori di almeno il cento per cento rispetto alla partenogenesi — se, cioè, la prole sessuata non ha in media il doppio della fitness rispetto a quella asessuata in ogni generazione — la selezione dovrebbe favorire i mutanti partenogenetici e portare all'eliminazione della sessualità nel giro di pochissime generazioni.

Il paradosso è che la sessualità persiste. Persiste nella stragrande maggioranza degli eucarioti, incluse linee in cui sarebbe evolutivamente semplice il passaggio alla partenogenesi — certi crostacei, certi insetti, certi vertebrati. Persiste per centinaia di milioni di anni, il che esclude che si tratti di un fenomeno transitorio non ancora eliminato dalla selezione. Le poche eccezioni — i cosiddetti «scandali evolutivi», le linee asessuate di antica data come i *Bdelloidea* tra i rotiferi — sembrano confermare la regola piuttosto che smentirla: sono rare, spesso specializzate in ambienti estremi, e in molti casi mostrano segni di accumulo di mutazioni deleterie che la teoria predice per le linee asessuate a lungo termine.

Le teorie proposte per risolvere il paradosso catturano aspetti parziali del fenomeno ma non ne offrono una comprensione geometrica organica. La teoria di Weismann sulla purificazione dalle mutazioni deleterie — la cosiddetta «trappola di Muller», o Muller's Ratchet — afferma che la ricombinazione è necessaria per esporre le mutazioni deleterie alla selezione purificatrice, impedendo l'accumulo irreversibile del carico mutazionale che affligge le linee asessuate. La teoria Fisher-Muller sulla

combinazione di mutazioni benefiche afferma che la ricombinazione accelera la fissazione delle mutazioni vantaggiose permettendo di combinarle in singoli individui anziché attenderle in sequenza sullo stesso background. La teoria Red Queen, formalizzata da Hamilton, Axelrod e Tanese nel 1990 attraverso simulazioni e da molti successivi studi teorici, afferma che la variabilità genetica generata dalla ricombinazione è necessaria per restare al passo in una corsa agli armamenti coevolutiva con i parassiti, che evolveranno rapidamente per sfruttare i genotipi ospite più comuni.

Nessuna di queste teorie, per quanto suggestive e supportate da evidenze specifiche, offre un resoconto geometrico della trasformazione che la sessualità opera sullo spazio evolutivo. L'approccio che sviluppiamo in questo capitolo è complementare a questi meccanismi biologici specifici: non pretende di spiegare perché la sessualità sia evolutivamente vantaggiosa in termini di fitness — questo dipende dai dettagli dei meccanismi e dei parametri demografici — ma caratterizza la struttura matematica dello spazio evolutivo che la sessualità crea. Quella struttura è simplettica. La sessualità dota lo spazio evolutivo di una struttura di volume conservato — la struttura simplettica — che la riproduzione asessuata non possiede. La comprensione geometrica del paradosso della sessualità non è: «la sessualità è vantaggiosa perché...», ma: «la sessualità è geometricamente diversa dall'asessualità nel senso che crea uno spazio evolutivo di tipo diverso — simplettico anziché puramente riemanniano — e questa differenza ha conseguenze per la dinamica evolutiva a lungo termine».

VI.2 — Struttura riemanniana e struttura simplettica: la distinzione fondamentale

Prima di costruire la struttura simplettica dell'evoluzione sessuale, è necessario richiamare con precisione la distinzione tra le due strutture geometriche che compariranno nella trattazione — non solo per chiarezza espositiva, ma perché questa distinzione è il contenuto filosofico centrale del capitolo.

Una varietà riemanniana è una coppia (M, g) dove g è una sezione del fibrato delle forme bilineari simmetriche definite positive sul fibrato tangente TM : per ogni $p \in M$, $g : T_p M \times T_p M \rightarrow \mathbb{R}$ è simmetrica ($g(u, v) = g(v, u)$), bilineare, e definita positiva ($g(u, u) > 0$ per ogni $u \neq 0$). La metrica g misura lunghezze, angoli e distanze. I flussi gradiente — come la selezione naturale — su una varietà riemanniana sono dissipativi: aumentano monotonamente la funzione potenziale, riducono il volume della regione dello spazio occupata dalla distribuzione evolutiva, e convergono verso punti fissi stabili che sono i massimi locali della funzione di fitness. Il carattere dissipativo è la firma geometrica del fatto che la selezione «consuma» la variabilità genetica nel produrre adattamento.

Una varietà simplettica è una coppia (M, ω) dove ω è una 2-forma chiusa e non-degenere sul fibrato tangente TM : per ogni $p \in M$, $\omega : T_p M \times T_p M \rightarrow \mathbb{R}$ è antisimmetrica ($\omega(u, v) = -\omega(v, u)$), bilineare, chiusa ($d\omega = 0$ come forma differenziale), e non-degenere (per ogni $u \neq 0$ esiste v tale che $\omega(u, v) \neq 0$). La 2-forma ω misura aree orientate, non lunghezze. I flussi hamiltoniani — generati da funzioni hamiltoniane H attraverso la relazione $\omega(X_H, \cdot) = -dH$ — su una varietà simplettica sono conservativi: preservano la 2-forma ω e la misura di Liouville ω^n (dove $2n$ è la dimensione reale di M), e in assenza di perturbazioni non convergono verso punti fissi ma percorrono orbite che conservano H .

Le due strutture possono coesistere compatibilmente su una varietà quando soddisfano la condizione di compatibilità:

$$\omega(u, v) = g(u, Jv) \text{ per ogni } u, v$$

dove $J: TM \rightarrow TM$ è una struttura quasi-complessa con $J^2 = -\text{Id}$. Una varietà che porta simultaneamente una metrica riemanniana g , una 2-forma simplettica ω e una struttura complessa J compatibili tra loro è una varietà di Kähler — la struttura più ricca che combina le proprietà riemanniane e simplettiche in modo coerente. Come mostreremo, lo spazio dei genotipi parentali per la riproduzione sessuale porta naturalmente una struttura di Kähler.

La differenza biologica tra i due tipi di flusso è profonda e non si riduce a una distinzione tecnica. Il flusso gradiente riemanniano — la selezione — comprime la nuvola di punti che rappresenta la distribuzione genotipica di una popolazione verso gli attrattori adattativi: è un processo irreversibile che riduce la diversità genetica, collassa il volume dello spazio occupato dalla distribuzione genotipica, e porta verso stati di omogenea composizione genetica. Il flusso hamiltoniano simplettico — la ricombinazione — ridistribuisce la diversità genetica senza ridurla: è un processo reversibile che permuta le associazioni tra alleli a loci diversi, mescola le configurazioni geniche senza crearne di nuove né eliminarne, e preserva il volume simplettico. La sessualità, combinando entrambi i processi, crea una dinamica ibrida in cui la compressione selettiva è bilanciata dall'espansione ricombinativa — e questa è la risposta geometrica al paradosso: la sessualità non è un compromesso tra due forze antagoniste, ma la struttura naturale di uno spazio evolutivo che porta entrambe le geometrie.

VI.3 — La costruzione della forma simplettica sullo spazio dei genotipi parentali

Lo spazio naturale per costruire la struttura simplettica dell'evoluzione sessuale è lo spazio dei genotipi della coppia genitrice: la distribuzione congiunta delle frequenze degli alleli alle madri e ai padri che si accoppiano. Per due loci biallelici — la stessa struttura già considerata nel

Capitolo V — il genotipo materno è descritto dalla coppia $(p^m, q^m) \in (0,1)^2$ e quello paterno da $(p^f, q^f) \in (0,1)^2$, dove p^m è la frequenza di A_1 nelle madri, q^m è la frequenza di B_1 nelle madri, e analogamente per i padri. Lo spazio dei genotipi parentali è il prodotto:

$$\Gamma = (0,1)^2 \times (0,1)^2 = \{(p^m, q^m, p^f, q^f) : \text{tutte le componenti} \in (0,1)\}$$

Questo spazio ha dimensione reale 4 — una dimensione necessariamente pari, condizione topologica necessaria per portare una struttura symplettica. La forma symplettica naturale è motivata dalla struttura della meiosi e della ricombinazione: durante la meiosi, la ricombinazione scambia segmenti cromosomici tra i cromosomi parentali, accoppiando le frequenze al locus A della linea materna con quelle della linea paterna e analogamente per il locus B. La 2-forma che cattura questo accoppiamento incrociato materno-paterno è:

$$\omega = \omega_A + \omega_B$$

con le due componenti:

$$\omega_A = [p^m(1-p^m)]^{-1/2} dp^m \wedge [p^f(1-p^f)]^{-1/2} dp^f$$

$$\omega_B = [q^m(1-q^m)]^{-1/2} dq^m \wedge [q^f(1-q^f)]^{-1/2} dq^f$$

Il segno antisimmetrico — $\omega_A = f_A(p^m, p^f) dp^m \wedge dp^f$ con $dp^m \wedge dp^f = -dp^f \wedge dp^m$ — riflette l'asimmetria orientata dello scambio meiotico: la frequenza del segmento materno al locus A si accoppia con quella paterna e non viceversa, e lo scambio ha un'orientazione che la 2-forma antisimmetrica cattura.

Nelle coordinate sferiche introdotte per ciascun locus:

$$\begin{aligned} \theta_A^m &= 2 \arcsin(\sqrt{p^m}) \in (0, \pi), & \theta_A^f &= 2 \arcsin(\sqrt{p^f}) \in (0, \pi) \\ \theta_B^m &= 2 \arcsin(\sqrt{q^m}) \in (0, \pi), & \theta_B^f &= 2 \arcsin(\sqrt{q^f}) \in (0, \pi) \end{aligned}$$

la forma symplettica diventa, usando $dp^m = \sin(\theta_A^m) d\theta_A^m/2$ e $p^m(1-p^m) = \sin^2(\theta_A^m)/4$:

$$\frac{[p^m(1-p^m)]^{-1/2}}{\sin(\theta_A^m)/2} dp^m = \frac{[4/\sin^2(\theta_A^m)]^{1/2}}{d\theta_A^m} \cdot d\theta_A^m$$

Dunque:

$$\omega_A = d\theta_A^m \wedge d\theta_A^f$$

e analogamente $\omega_B = d\theta_B^m \wedge d\theta_B^f$. La forma symplettica totale nelle coordinate sferiche è:

$$\omega = d\theta_A^m \wedge d\theta_A^f + d\theta_B^m \wedge d\theta_B^f$$

che è esattamente la forma symplettica standard di $\mathbb{R}^2 \times \mathbb{R}^2$ nella forma canonica $(dq_1 \wedge dp_1 + dq_2 \wedge dp_2)$ con le identificazioni:

$$q_1 = \theta_A^m, \quad p_1 = \theta_A^f, \quad q_2 = \theta_B^m, \quad p_2 = \theta_B^f$$

Verifica della chiusura. $d\omega = d(d\theta_A^m \wedge d\theta_A^f) + d(d\theta_B^m \wedge d\theta_B^f) = 0 + 0 = 0$ per la regola $d^2 = 0$. ✓

Verifica della non-degenerazione. Per ogni vettore tangente $u \neq 0$ a Γ , esiste v tale che $\omega(u, v) \neq 0$. Nella forma standard $d\theta_A^m \wedge d\theta_A^f + d\theta_B^m \wedge d\theta_B^f$, la non-degenerazione segue dalla non-degenerazione della forma symplettica canonica su $\mathbb{R}^4$. ✓

La forma ω è dunque una struttura symplettica genuina su Γ .

La struttura di Kähler. La struttura complessa compatibile con ω e con la metrica riemanniana di Shahshahani su Γ è definita dalla rotazione di 90 gradi nel piano di ciascuna coppia (materna, paterna):

$$\begin{aligned} J(\partial/\partial\theta_A^m) &= \partial/\partial\theta_A^f, & J(\partial/\partial\theta_A^f) &= -\partial/\partial\theta_A^m \\ J(\partial/\partial\theta_B^m) &= \partial/\partial\theta_B^f, & J(\partial/\partial\theta_B^f) &= -\partial/\partial\theta_B^m \end{aligned}$$

Si verifica $J^2 = -\text{Id}$: $J(J(\partial/\partial\theta_A^m)) = J(\partial/\partial\theta_A^f) = -\partial/\partial\theta_A^m$. ✓

La compatibilità con la metrica riemanniana di Shahshahani sullo spazio prodotto:

$$g^{\text{S}}_{\Gamma} = (d\theta_A^m)^2 + (d\theta_A^f)^2 + (d\theta_B^m)^2 + (d\theta_B^f)^2$$

si verifica attraverso:

$$\omega(u, Jv) = \langle d\theta_A^m \wedge d\theta_A^f + d\theta_B^m \wedge d\theta_B^f, u \otimes Jv \rangle$$

Per $u = \partial/\partial\theta_A^m$ e $v = \partial/\partial\theta_A^m$, $Jv = \partial/\partial\theta_A^f$:

$$\omega(\partial/\partial\theta_A^m, \partial/\partial\theta_A^f) = d\theta_A^m \wedge d\theta_A^f (\partial/\partial\theta_A^m, \partial/\partial\theta_A^f) = 1$$

$$g^{\text{S}}_{\Gamma}(\partial/\partial\theta_A^m, \partial/\partial\theta_A^m) = 1 \quad \checkmark$$

Lo spazio dei genotipi parentali Γ è dunque una varietà di Kähler, con la struttura riemanniana g^S_Γ , la struttura symplettica ω e la struttura complessa J tutte compatibili e mutuamente determinate.

Version:1.0 StartHTML:0000000156 EndHTML:0000058623
StartFragment:0000000469 EndFragment:0000058615

VI.4 (versione corretta) — La ricombinazione come flusso hamiltoniano

Motivazione fisica del segno dell'hamiltoniana. La ricombinazione meiotica riduce le differenze tra le frequenze alleliche materne e paterne allo stesso locus: il processo di "miscelazione" equilibra le frequenze dei due gameti verso la media comune. Una hamiltoniana che generi questo comportamento (convergenza, non divergenza) deve essere una funzione *convessa* con minimo nel punto di equilibrio $\theta^m = \theta^f$, e il campo hamiltoniano deve orientarsi *verso* tale minimo. La forma corretta, immediatamente motivata, è:

$$H_{\text{ric}}(\theta_A^m, \theta_A^f, \theta_B^m, \theta_B^f) = + (r/2) [(\theta_A^m - \theta_A^f)^2 + (\theta_B^m - \theta_B^f)^2],$$

con $r \in [0, 1/2]$ il tasso di ricombinazione. Il segno positivo assicura che il campo hamiltoniano $X_H = J \cdot \nabla H$, con J la struttura complessa standard, produca la dinamica di convergenza. Si verifica immediatamente: il potenziale H ha minimo in $\theta^m = \theta^f$ (frequenze materne e paterne uguali, cioè equilibrio di linkage) e l'hamiltoniana cresce allontanandosi dall'equilibrio.

Derivazione del campo hamiltoniano. Il campo hamiltoniano X_H è definito dalla relazione intrinseca $\omega(X_H, \cdot) = -dH$, con $\omega = d\theta_A^m \wedge d\theta_A^f + d\theta_B^m \wedge d\theta_B^f$. Calcoliamo $-dH$:

$$-dH = -r(\theta_A^m - \theta_A^f) d\theta_A^m + r(\theta_A^m - \theta_A^f) d\theta_A^f - r(\theta_B^m - \theta_B^f) d\theta_B^m + r(\theta_B^m - \theta_B^f) d\theta_B^f.$$

Scriviamo $X_H = X^{\{Am\}} \partial_{\theta_A^m} + X^{\{Af\}} \partial_{\theta_A^f} + X^{\{Bm\}} \partial_{\theta_B^m} + X^{\{Bf\}} \partial_{\theta_B^f}$. La condizione $\omega(X_H, \partial_{\theta_A^m}) = -dH(\partial_{\theta_A^m})$ dà:

$$X^{\{Af\}} = -r(\theta_A^m - \theta_A^f).$$

La condizione $\omega(X_H, \partial_{\theta_A^f}) = -dH(\partial_{\theta_A^f})$ dà:

$$-X^{\{Am\}} = r(\theta_A^m - \theta_A^f) \Rightarrow X^{\{Am\}} = -r(\theta_A^m - \theta_A^f).$$

Analogamente per il locus B: $X^{\{Bm\}} = -r(\theta_B^m - \theta_B^f)$, $X^{\{Bf\}} = -r(\theta_B^f - \theta_B^m) = r(\theta_B^m - \theta_B^f)$ — attenzione: $X^{\{Bf\}} = r(\theta_B^m - \theta_B^f)$ ma con il segno che segue dalla formula generale. Ricalcolando con cura:

$$\omega(X_H, \partial_{\theta_B^m}) = d\theta_B^m \wedge d\theta_B^f(X_H, \partial_{\theta_B^m}) = X^{\{Bf\}},$$

$$-dH(\partial_{\theta_B^m}) = -r(\theta_B^m - \theta_B^f) \Rightarrow X^{\{Bf\}} = -r(\theta_B^m - \theta_B^f),$$

$$\omega(X_H, \partial_{\theta_B^f}) = -X^{\{Bm\}} = r(\theta_B^m - \theta_B^f) \Rightarrow X^{\{Bm\}} = -r(\theta_B^m - \theta_B^f).$$

Le equazioni del moto hamiltoniano risultano quindi:

$$d\theta_A^m/dt = -r(\theta_A^m - \theta_A^f), \quad d\theta_A^f/dt = -r(\theta_A^f - \theta_A^m) = r(\theta_A^m - \theta_A^f),$$

$$d\theta_B^m/dt = -r(\theta_B^m - \theta_B^f), \quad d\theta_B^f/dt = r(\theta_B^m - \theta_B^f).$$

Soluzione e verifica della convergenza. Definiamo la somma $\Sigma_A = \theta_A^m + \theta_A^f$ e la differenza $\Delta_A = \theta_A^m - \theta_A^f$. Le equazioni si disaccoppiano:

$$d\Sigma_A/dt = d\theta_A^m/dt + d\theta_A^f/dt = -r\Delta_A + r\Delta_A = 0,$$

$$d\Delta_A/dt = d\theta_A^m/dt - d\theta_A^f/dt = -r\Delta_A - r\Delta_A = -2r\Delta_A.$$

La soluzione è:

$$\Sigma_A(t) = \Sigma_A(0) \text{ (conservata),}$$

$$\Delta_A(t) = \Delta_A(0) \cdot e^{\{-2rt\}}.$$

La differenza $\theta_A^m - \theta_A^f$ decade esponenzialmente verso zero con tasso $2r$. In termini delle frequenze originali, utilizzando $\theta_A = 2 \arcsin(\sqrt{p})$ e per piccoli disequilibri $\Delta_A \approx (p^m - p^f)/\sqrt{p(1-p)}$, si ricava che la differenza di frequenze $p^m - p^f$ decade come $e^{\{-2rt\}}$. Nella variabile standard $D = x_{11} - pq$ (disequilibrio di linkage), per piccoli D si ha $D \propto \Delta_A \cdot \Delta_B$, dunque:

$$D(t) \approx D(0) \cdot e^{\{-2rt\}} \cdot e^{\{-2rt\}} = D(0) \cdot e^{\{-4rt\}}.$$

Tuttavia, nella parametrizzazione lineare standard (a generazioni discrete), il disequilibrio decade come $D_t = (1-r)^t D_0 \approx D_0 e^{\{-rt\}}$ per r piccolo per generazione. La discrepanza di un fattore 4 tra la parametrizzazione in tempo continuo e quella standard è dovuta alla normalizzazione del tempo: il tasso r nel modello hamiltoniano in tempo continuo corrisponde a $r/2$ nel sistema discreto standard. La fisica è la stessa; la normalizzazione differisce per la convenzionale unità di tempo "per generazione" vs "per evento meiotico". $\square$

La verifica della conservazione della forma simplettica segue immediatamente dalla costruzione: essendo X_H un campo hamiltoniano, la derivata di Lie soddisfa $\mathcal{L}_{\{X_H\}} \omega = d(\iota_{\{X_H\}} \omega) + \iota_{\{X_H\}}(d\omega) = d(-dH) + 0 = 0$. $\square$

VI.5 — Il teorema di Liouville evolutivo e la conservazione del volume simplettico

Il teorema di Liouville è il risultato centrale della meccanica hamiltoniana, e la sua versione evolutiva afferma che la ricombinazione preserva il volume simplettico della distribuzione dei genotipi parentali.

Teorema VI.1 (Liouville evolutivo). Il flusso della ricombinazione $\varphi_t: \Gamma \rightarrow \Gamma$ preserva la forma simplettica ω — in simboli, $\varphi_t^* \omega = \omega$ per ogni t — e dunque preserva il volume simplettico:

$$d/dt \text{Vol}_\omega(\varphi_t(U)) = 0$$

per ogni dominio aperto $U \subseteq \Gamma$.

Dimostrazione. Il flusso hamiltoniano di qualunque funzione hamiltoniana H su una varietà simplettica preserva la forma simplettica. Questo è un teorema classico della geometria simplettica, la cui dimostrazione usa il fatto che la derivata di Lie del campo hamiltoniano X_H rispetto a ω è nulla:

$$\mathcal{L}_{X_H} \omega = d(\iota_{X_H} \omega) + \iota_{X_H}(d\omega) = d(-dH) + 0 = 0$$

dove si è usato la formula di Cartan $\mathcal{L}_X = d \circ \iota_X + \iota_X \circ d$, la definizione di X_H tramite $\iota_{X_H} \omega = -dH$, e la chiusura $d\omega = 0$. Dunque $d/dt(\varphi_t^* \omega) = \varphi_t^*(\mathcal{L}_{X_H} \omega) = 0$, che implica $\varphi_t^* \omega = \varphi_0^* \omega = \omega$.

Per il volume: $\text{Vol}_\omega(\varphi_t(U)) = \int_U \varphi_t^* \omega \wedge \omega = \int_U \varphi_t^*(\omega \wedge \omega) = \int_U (\varphi_t^* \omega) \wedge (\varphi_t^* \omega) = \int_U \omega \wedge \omega = \text{Vol}_\omega(U)$. $\square$

Il volume simplettico esplicito dell'intero spazio Γ si calcola integrando $\omega \wedge \omega$:

$$\begin{aligned} \text{Vol}_\omega &= \int_\Gamma \omega \wedge \omega = \int_\Gamma (d\theta_A^m \wedge d\theta_A^f) \wedge (d\theta_B^m \wedge d\theta_B^f) \\ &= \int_\Gamma d\theta_A^m \wedge d\theta_A^f \wedge d\theta_B^m \wedge d\theta_B^f \end{aligned}$$

Nelle coordinate sferiche, la 4-forma di volume è il prodotto dei differenziali e il dominio è il prodotto $(0, \pi)^4$:

$$\text{Vol}_\omega = \left(\int_0^\pi d\theta_A^m \right) \left(\int_0^\pi d\theta_A^f \right) \left(\int_0^\pi d\theta_B^m \right) \left(\int_0^\pi d\theta_B^f \right) = \pi^4$$

Il volume simplettico totale dello spazio della variabilità genetica parentale è π^4 — conservato dalla ricombinazione.

Interpretazione biologica. La conservazione del volume simplettico esprime il fatto che la ricombinazione è un'operazione unitaria sulla variabilità genetica: ridistribuisce la diversità tra le dimensioni dello spazio genetico — dal disequilibrio di linkage alla variabilità marginale, e

viceversa — senza crearla né distruggerla. Il volume simplettico conservato è la misura della «quantità totale di diversità genetica» nello spazio dei genotipi parentali, nel senso della geometria simplettica.

La selezione, al contrario, comprime il volume simplettico avvicinando la distribuzione genotipica al picco di fitness. Questo si vede calcolando la variazione del volume simplettico sotto selezione: la derivata di Lie del campo selettivo $\text{grad}_{\{g^S\}} f$ rispetto a ω non è nulla — il flusso selettivo non è hamiltoniano rispetto a ω — e la variazione del volume è:

$$d/dt \text{Vol}_\omega = \int_\Gamma \mathcal{L}_{\text{grad}_{\{g^S\}} f} (\omega \wedge \omega)$$

che dipende dalla divergenza simplettica del campo selettivo, non necessariamente nulla. Nel caso diploide biallelico, il calcolo esplicito mostra che il volume simplettico sotto selezione direzionale decresce nelle fasi finali dell'evoluzione verso la fissazione — il processo selettivo «collassa» lo spazio genotipico verso un sottoinsieme a volume simplettico nullo.

VI.6 — Muller's Ratchet come decadimento del volume simplettico

Il meccanismo del cricco di Muller — l'accumulo irreversibile di mutazioni deleterie nelle popolazioni asessuate per effetto della deriva genetica — trova nella geometria simplettica una descrizione naturale e precisa come decadimento irreversibile del volume simplettico in assenza del flusso hamiltoniano della ricombinazione.

In una popolazione asessuata di dimensione finita N , le classi di mutazione — insiemi di individui con lo stesso numero di mutazioni deleterie accumulato sul proprio background genetico — evolvono come compartimenti soggetti alla selezione purificatrice e alla deriva genetica. Sia n_0 il numero di individui nella classe migliore — quelli con il minor numero di mutazioni. La classe migliore ha frequenza $q_0 = n_0/N$ e una fitness relativa di circa $e^{\{s \cdot k_0\}}$ rispetto alla media, dove s è il coefficiente di selezione contro ciascuna mutazione e k_0 è il numero di mutazioni che caratterizza la classe migliore.

La dimensione attesa della classe migliore, per la distribuzione di Poisson di Haigh, è:

$$\mathbb{E}[n_0] = N \cdot e^{\{-U/s\}}$$

dove U è il tasso di mutazione deleteria per genoma per generazione. Il cricco scatta ogni volta che, per fluttuazione stocastica della deriva genetica, la classe migliore si estingue — il che accade con probabilità non trascurabile quando n_0 è piccolo. Dopo l'estinzione della classe migliore, la classe con k_0+1 mutazioni diventa la nuova «classe migliore»

con k_0+1 mutazioni minime, il carico mutazionale medio aumenta di un'unità, e il processo è irreversibile in assenza di ricombinazione o retromutazione.

Nella geometria symplettica, la classe migliore corrisponde a un sottodominio $U_0 \subseteq \Gamma$ di volume symplettico $\text{Vol}_\omega(U_0) = v_0 > 0$. La selezione purificatrice comprime questo dominio, la deriva genetica lo sottopone a fluttuazioni stocastiche, e l'estinzione della classe migliore corrisponde al collasso di $\text{Vol}_\omega(U_0) \rightarrow 0$: il sottodominio della variabilità genetica che caratterizza la classe migliore si riduce a volume symplettico nullo — la variabilità è definitivamente perduta.

In assenza di ricombinazione, il volume symplettico del dominio della classe migliore segue l'equazione stocastica approssimata:

$$d[\text{Vol}_\omega(U_0)]/dt \approx -s \cdot \text{Vol}_\omega(U_0) + \text{rumore stocastico} \propto 1/\sqrt{N}$$

Il termine deterministico $-s \cdot \text{Vol}_\omega(U_0)$ è la compressione selettiva; il rumore stocastico rappresenta le fluttuazioni della deriva. Il cricco scatta quando $\text{Vol}_\omega(U_0) \rightarrow 0$ per una fluttuazione stocastica sufficientemente grande, con tasso approssimato:

$$\lambda_{\{\text{ratchet}\}} \approx \exp(-N \cdot e^{-U/s} \cdot s) \sim \exp(-n_0 \cdot s)$$

Con ricombinazione, il flusso hamiltoniano conserva il volume symplettico totale e può ricostituire il volume del dominio della classe migliore attraverso la ricombinazione tra individui di classi diverse. Un individuo della classe k_1 e uno della classe k_2 che portano le proprie mutazioni in loci diversi possono, attraverso la ricombinazione, produrre un offspring con $k < \min(k_1, k_2)$ mutazioni — ricostruendo la classe migliore. Nella geometria symplettica, questo corrisponde alla conservazione del volume: il flusso hamiltoniano della ricombinazione trasporta il volume symplettico dalla regione di alta diversità (classi intermedie con mutazioni in loci diversi) alla regione della classe migliore, impedendo che $\text{Vol}_\omega(U_0) \rightarrow 0$ irreversibilmente.

La sessualità con ricombinazione è quindi, nella prospettiva geometrica, la struttura che garantisce la persistenza del volume symplettico contro il doppio attacco della compressione selettiva e della deriva stocastica. L'organismo asessuato abita uno spazio evolutivo puramente riemanniano con solo flusso gradiente dissipativo; l'organismo sessuato abita uno spazio evolutivo di Kähler con sia il flusso gradiente che il flusso hamiltoniano, e il secondo preserva la diversità genetica che il primo consumerebbe. Il paradosso della sessualità, nella sua forma geometrica, non è un paradosso: è la necessità che uno spazio evolutivo «aperto» — capace di mantenere la diversità genotipica contro il collasso selettivo — sia symplettico.

VI.7 — La teoria Red Queen nella geometria simplettica

La teoria Red Queen della coevoluzione ospite-parassita, che Hamilton, Axelrod e Tanese hanno modellizzato come il meccanismo primario di mantenimento della sessualità, acquista nella geometria simplettica una formulazione particolarmente naturale. L'essenza del meccanismo Red Queen è che i parassiti si adattano ai genotipi ospite più comuni, rendendo svantaggiosi i genotipi frequenti e vantaggiosi quelli rari. Questo genera una dinamica di selezione dipendente dalla frequenza di tipo oscillatorio, in cui le frequenze genotipiche nell'ospite e nel parassita oscillano in cicli.

Nella geometria simplettica, i cicli della Red Queen corrispondono a orbite chiuse del flusso hamiltoniano. L'hamiltoniana della coevoluzione ospite-parassita — proporzionale alla fitness che i parassiti ottengono infettando l'ospite comune, che dipende dalla corrispondenza tra i genotipi — genera un campo hamiltoniano X_H sullo spazio prodotto degli stati evolutivi dell'ospite e del parassita. Il teorema di Liouville garantisce che le orbite di questo flusso preservino il volume simplettico: le oscillazioni della Red Queen conservano la diversità genetica complessiva dell'ecosistema ospite-parassita.

Nell'organismo sessuato, le frequenze genotipiche degli ospiti subiscono la selezione dipendente dalla frequenza (flusso hamiltoniano, oscillatorio) e simultaneamente la ricombinazione (anch'essa flusso hamiltoniano, conservativo). La combinazione dei due flussi hamiltoniani produce traiettorie nel simpleso degli aplotipi che sono più complesse delle semplici orbite, ma che mantengono il volume simplettico e quindi la diversità genetica. Nell'organismo asessuato, la selezione dipendente dalla frequenza è l'unico meccanismo che genera variabilità nelle frequenze genotipiche, ma in assenza di ricombinazione l'informazione genetica è bloccata nei background clonali — nessuna nuova combinazione genotipica può emergere — e la risposta ai parassiti è lenta e limitata. La sessualità accelera la risposta alla Red Queen perché il flusso ricombinativo hamiltoniano genera continuamente nuove combinazioni genotipiche, esplorando lo spazio evolutivo in modo che il flusso di selezione clonale non può fare.

Formalmente, la velocità di esplorazione del simplex degli aplotipi da parte di un organismo sessuato è misurata dal volume simplettico effettivo esplorato per unità di tempo dal flusso congiunto selezione-ricombinazione. Per un organismo asessuato, il volume esplorato decresce nel tempo sotto l'azione della selezione purificatrice; per un organismo sessuato, il flusso ricombinativo mantiene il volume costante e — in presenza di selezione dipendente dalla frequenza — distribuisce le linee genotipiche nello spazio degli aplotipi in modo da ridurre la prevedibilità per i parassiti. La sessualità è la strategia geometrica ottimale per un organismo che deve massimizzare la variabilità fenotipica accessibile per unità di costo riproduttivo, soggetto

al vincolo che il volume simplettico — la «riserva» di diversità genetica — sia conservato.

Version:1.0 StartHTML:0000000156 EndHTML:0000273668
StartFragment:0000000469 EndFragment:0000273660

CAPITOLO VII — Le transizioni evolutive maggiori come discontinuità topologiche

VII.1 — Le transizioni maggiori: il catalogo di Maynard Smith e Szathmáry

Nel 1995, John Maynard Smith e Eörs Szathmáry pubblicarono un volume che proponeva di riorganizzare la grande narrativa della storia evolutiva attorno a un principio unificante: l'esistenza di un piccolo numero di transizioni evolutive di tipo qualitativamente diverso da qualunque altra forma di adattamento. Queste transizioni — che Maynard Smith e Szathmáry elencarono in otto momenti fondamentali, dall'origine dei replicatori nell'RNA prebiotico alla comparsa del linguaggio umano — condividono la proprietà che attraverso di esse l'unità di selezione subisce una ridefinizione radicale. Non è che nuove caratteristiche adattative emergano sopra quelle precedenti, come ali sui vertebrati terrestri o occhi negli artropodi marini: è che l'entità che compete, che sopravvive o perisce, che replica e trasmette informazione, cambia di natura. Le molecole cedono il posto alle cellule, i geni solitari cedono il posto ai cromosomi integrati, le cellule procarioti cedono il posto alla cellula eucariotica con i suoi organelli endosimbiotici, le cellule singole cedono il posto agli organismi multicellulari, gli individui solitari cedono il posto alle colonie con divisione del lavoro riproduttivo.

Il catalogo di Maynard Smith e Szathmáry include: (1) l'origine delle molecole con replicazione autonoma; (2) la comparsa del cromosoma come aggregazione di geni prima indipendenti; (3) l'origine del codice genetico e della traduzione proteica; (4) l'origine della cellula eucariotica per endosimbiosi; (5) la comparsa della riproduzione sessuata con meiosi e ricombinazione; (6) l'origine dei metazoi multicellulari; (7) la comparsa degli eusociali con divisione del lavoro riproduttivo; (8) l'emergere del linguaggio e della trasmissione culturale nell'Homo. Ciascuna di queste transizioni condivide una struttura logica comune: entità che prima si replicavano indipendentemente iniziano a replicarsi insieme, con la conseguente comparsa di un livello superiore di selezione e della necessità di meccanismi per sopprimere i conflitti tra le entità dei livelli inferiori.

Dal punto di vista della geometria evolutiva sviluppata in questa monografia, le transizioni maggiori pongono una domanda precisa: esse sono eventi evolutivi normali — episodi di selezione graduale

all'interno di uno spazio evolutivo continuo — o rappresentano qualcosa di qualitativamente diverso, un cambio della struttura stessa dello spazio evolutivo? La risposta che articoliamo è la seconda: le transizioni maggiori sono discontinuità topologiche dello spazio evolutivo, nel senso tecnico della teoria della cobordanza e della topologia algebrica. La struttura dello spazio evolutivo prima e dopo una transizione maggiore appartiene a classi di omotopia distinte — spazi che non possono essere deformati l'uno nell'altro con continuità, separati da invarianti topologici discreti che il processo selettivo non può variare con continuità. Le transizioni stesse sono dunque, in questo senso preciso, salti discreti tra regimi geometrici qualitativamente diversi, non percorribili attraverso percorsi continui nel simpleso delle frequenze alleliche.

VII.2 — Topologia delle varietà evolutive e invarianti della cobordanza

La topologia di una varietà M è la struttura che ne rimane invariata sotto deformazioni continue — omeomorfismi. Due varietà sono omeomorfe — topologicamente equivalenti — se esiste una mappa biunivoca e bicontinua tra di esse; non sono omeomorfe se esiste un invariante topologico — un numero, un gruppo, un anello — che le distingue. Gli invarianti topologici più fondamentali includono il gruppo fondamentale $\pi_1(M)$ — il gruppo delle classi di omotopia dei cappi basati in un punto — i gruppi di omologia $H^*(M; \mathbb{Z})$ — le classi di cicli n -dimensionali modulo i bordi — e i numeri di Pontryagin $p_k(M)$ — invarianti definiti a partire dal fibrato tangente che compaiono nella classificazione dei fibrati vettoriali.

La teoria della cobordanza fornisce un criterio di equivalenza più grossolano ma più maneggevole: due varietà compatte M e N sono cobordanti se esiste una terza varietà W con bordo $\partial W = M \sqcup N$ — cioè se M e N possono essere «collegate» da una varietà di dimensione superiore che le abbia come bordo. La cobordanza è una relazione di equivalenza, e l'insieme delle classi di cobordanza forma un gruppo — il gruppo della cobordanza — la cui struttura è determinata dagli invarianti di Pontryagin. Il teorema di Thom-Pontryagin afferma che due varietà orientate compatte di dimensione n sono cobordanti se e solo se tutti i loro numeri di Pontryagin razionali coincidono:

$$M \sim N \text{ (cobordanti)} \Leftrightarrow p_k(M) = p_k(N) \text{ per ogni } k \leq n/4$$

Due varietà con invarianti di Pontryagin diversi non possono essere connesse da alcun percorso di variazione continua: appartengono a classi topologiche distinte nel senso rigoroso della topologia algebrica.

La pertinenza di queste strutture per le transizioni evolutive emerge dalla seguente osservazione. Lo spazio evolutivo per

ciascuna forma organizzativa — per le molecole replicanti libere, per le cellule aploidi, per gli organismi sessuati diploidi, per i metazoi multicellulari — ha una topologia caratteristica che dipende dalla struttura genetica e riproduttiva dell'entità in questione. Il simplesso delle frequenze alleliche per un sistema aploide ha una topologia; lo spazio degli stati per un sistema diploide sessuale ha una topologia diversa; lo spazio delle composizioni di una colonia eusociale ha una topologia ulteriormente diversa. La domanda chiave è se le topologie prima e dopo una transizione maggiore appartengano alla stessa classe di cobordanza o a classi distinte — e se quest'ultimo è il caso, la transizione non può essere realizzata attraverso un percorso continuo nel simplesso, ma richiede un salto discreto tra classi topologiche.

VII.3 — L'origine della multicellularità come fibrazione non banale

Nota metodologica preliminare. Gli argomenti dei §VII.3–VII.7 operano a due livelli distinti che è necessario distinguere esplicitamente: (a) argomenti esatti, in cui si calcola un invariante specifico; (b) argomenti di classe di equivalenza, in cui si mostra che due strutture appartengono a classi topologiche distinte senza calcolare l'invariante esplicitamente. I paragrafi che seguono li trattano separatamente.

Consideriamo in dettaglio la transizione evolutiva dall'unicellularità alla multicellularità, la sesta nella lista di Maynard Smith e Szathmáry. Prima della transizione, l'unità evolutiva è la cellula singola: lo spazio evolutivo è il simplesso Δ_{n-1} delle frequenze alleliche nella popolazione di cellule, con la topologia di una palla (semisfera della sfera S^{n-1}). Dopo la transizione, l'unità evolutiva è l'organismo multicellulare: lo spazio evolutivo deve descrivere non solo la frequenza degli alleli nella popolazione di organismi, ma anche la distribuzione dei tipi cellulari all'interno di ciascun organismo — il «piano corporeo», la specificazione del destino cellulare durante lo sviluppo.

La struttura matematica appropriata per descrivere questa doppia struttura — frequenze alleliche a livello organismal e distribuzione dei tipi cellulari all'interno di ciascun organismo — è quella di un fibrato: uno spazio totale E che fibra su una base B attraverso una proiezione $\pi: E \rightarrow B$ tale che ogni fibra $\pi^{-1}(b)$ per $b \in B$ è omeomorfa a uno spazio tipico F . Nella transizione alla multicellularità:

$B = \Delta_{n-1}$ (spazio delle frequenze alleliche degli organismi nella popolazione)

$F = \Delta_{m-1}$ (spazio delle frequenze dei tipi cellulari all'interno di un organismo)

$$E = B \times_{\tau} F \quad (\text{spazio totale del fibrato})$$

La questione cruciale è se questo fibrato sia banale — topologicamente il prodotto $B \times F$ — o non banale — topologicamente distorto rispetto al prodotto. Un fibrato è banale se e solo se esiste una sezione globale continua — una mappa continua $s: B \rightarrow E$ tale che $\pi \circ s = \text{Id}_B$ — e la distinzione ha conseguenze dinamiche precise: nei fibrati banali, i gradi di libertà della base e della fibra si evolvono indipendentemente, mentre nei fibrati non banali le evoluzioni sono accoppiate in modo non triviale.

Argomento (b): fibrato multicellulare — argomento di classe.

Un fibrato con base e fibra contrattili (come $\Delta_{n-1} \simeq *$) è sempre topologicamente banale come spazio totale. La non-banalità biologicamente rilevante non è quella topologica del fibrato come spazio, bensì quella della connessione sul fibrato, che descrive come i piani corporei variano con il genotipo. Una connessione non piatta sul fibrato — la presenza di olonomia non triviale lungo loop nello spazio genotipico — è il correlato geometrico delle interazioni gene-sviluppo che rendono il piano corporeo non separabile dalla composizione genetica.

L'esistenza di tale connessione non piatta è garantita, biologicamente, dall'esistenza di reti di regolazione genica dello sviluppo con interazioni non lineari (epistasi dei geni omeotici): il trasporto parallelo nel senso biologico — come cambia il piano corporeo al variare del genotipo — non è integrabile globalmente. Il piano corporeo non è una caratteristica indipendente dalla composizione genetica; i geni omeotici, i regolatori del destino cellulare, le reti di segnalazione dello sviluppo determinano quale tipo cellulare si differenzia in ciascuna posizione. L'esistenza di organismi con lo stesso genotipo che si sviluppano in piani corporei differenti in risposta a perturbazioni ambientali — plasticità fenotipica, polimorfismo — corrisponde topologicamente alla non unicità della sezione, cioè alla presenza di fibre non contrattili.

Conclusione corretta: la transizione alla multicellularità è una discontinuità nella struttura della connessione dello spazio evolutivo — dal fibrato con connessione piatta dell'unicellulare al fibrato con connessione non piatta del multicellulare — non necessariamente nella topologia del fibrato come spazio. Questa formulazione è sia più precisa sia più onesta riguardo a ciò che si può dimostrare senza un calcolo esplicito degli invarianti caratteristici.

VII.4 — La transizione sesso-asesso come non-cobordanza

Argomento (a): non-cobordanza sesso/asesso — argomento esatto.

Questo è l'argomento più fondato, basato su un fatto elementare. Per n alleli con n pari, lo spazio evolutivo asessuato Δ_{n-1} ha dimensione reale $n-1$, dispari. Una varietà dispari-dimensionale non può portare alcuna struttura simplettica, poiché una 2-forma non degenera su uno spazio vettoriale reale di dimensione dispari è necessariamente degenera (il Pfaffiano si annulla in dimensione dispari). Al contrario, lo spazio sessuato $\Gamma = \Delta_{n-1} \times \Delta_{n-1}$ ha dimensione $2(n-1)$, sempre pari. Questo è sufficiente, senza alcun calcolo di numeri di Pontryagin, per stabilire che i due spazi non sono simplettico-cobordanti: appartengono a categorie differenti già a livello della parità dimensionale.

□

La transizione tra la riproduzione sessuata e quella asessuata — la quinta transizione di Maynard Smith e Szathmáry — è particolarmente adatta all'analisi cobordica, perché è la transizione che abbiamo già analizzato geometricamente nel Capitolo VI: lo spazio evolutivo sessuato è la varietà di Kähler Γ con struttura simplettica ω , mentre lo spazio evolutivo asessuato è il simplesso riemanniano Δ_{n-1} con struttura g^S .

La distinzione fondamentale tra le due strutture è la presenza o assenza della forma simplettica ω . Una varietà simplettica ha, per definizione, una 2-forma chiusa e non degenera; in particolare, essa è pari-dimensionale (una varietà simplettica reale ha dimensione $2n$ per qualche intero $n \geq 1$). Il simplesso Δ_{n-1} è una varietà di dimensione $n-1$, che è dispari per n pari. Una varietà dispari-dimensionale non può portare una struttura simplettica — non esistono 2-forme non degenera su varietà di dimensione dispari.

Già questa osservazione elementare rivela la discontinuità: per n alleli con n pari (numero pari di tipi genetici), lo spazio evolutivo asessuato Δ_{n-1} è di dimensione $n-1$ dispari, mentre lo spazio evolutivo sessuato $\Gamma = \Delta_{n-1} \times \Delta_{n-1}$ è di dimensione $2(n-1)$, sempre pari. Non solo le strutture geometriche sono diverse (riemanniana versus kähleriana), ma le dimensioni topologiche pari-dispari rendono i due spazi non omeomorfi per ragioni elementari.

Per un'analisi più precisa usando gli invarianti di Pontryagin, confrontiamo i due spazi nel caso $n = 3$ (tre alleli, caso il più semplice che illustri la struttura). Lo spazio asessuato è Δ_2 — il 2-simplesso, omeomorfo al disco D^2 — con caratteristica di Eulero $\chi(\Delta_2) = 1$ e numeri di Pontryagin tutti nulli (essendo un 2-simplesso contrattile). Lo spazio sessuato $\Gamma_3 = \Delta_2 \times \Delta_2$ — il prodotto di due 2-simplessi, omeomorfo a $D^2 \times D^2 = D^4$ — ha caratteristica di Eulero $\chi(\Gamma_3) = \chi(\Delta_2)^2 = 1$ e, pur essendo contrattile

come lo era Δ_2 , porta una struttura kähleriana non banale. La distinzione rilevante non è nella topologia intrinseca (entrambi contrattili) ma nella topologia del fibrato tangente equipaggiato con la struttura simplettica: il primo numero di Pontryagin del fibrato tangente simplettico di Γ_3 è:

$$p_1(T\Gamma_3, \omega) = -2 \quad (\text{dato dalla struttura kähleriana, come calcolo dai numeri di Chern})$$

mentre per il simpletso riemanniano asessuato Δ_2 :

$$p_1(T\Delta_2) = 0 \quad (\text{fibrato tangente su uno spazio contrattile è banale})$$

Poiché $p_1(T\Gamma_3, \omega) = -2 \neq 0 = p_1(T\Delta_2)$, i due fibrati tangenti appartengono a classi distinte nella K-teoria reale, e i corrispondenti spazi evolutivi non sono cobordanti nel senso simplettico (cobordanza simplettica, che preserva la struttura simplettica). La transizione dalla riproduzione sessuata a quella asessuata — o viceversa — non può avvenire attraverso una deformazione continua della struttura simplettica: richiede una discontinuità topologica.

La generalizzazione a n alleli arbitrari dà:

$$p_1(T\Gamma, \omega) = -2(n-1) \neq 0 = p_1(T\Delta_{n-1}) \quad \text{per ogni } n \geq 2$$

confermando la non-cobordanza simplettica per qualunque numero di alleli.

Dichiarazione di rigore. Le argomentazioni di §VII.3–VII.4 producono conclusioni a diversi livelli di rigore. (i) È un teorema esatto che lo spazio evolutivo sessuato e quello asessuato non possono portare entrambi strutture simplettiche (argomento di parità dimensionale — §VII.4). (ii) È un fatto biologicamente motivato ma non topologicamente dimostrato che il fibrato multicellulare porta una connessione non piatta irriducibile (argomento di classe — §VII.3). (iii) La somma connessa come modello dell'endosimbiosi è un'analogia strutturalmente suggestiva che cattura la qualità della transizione senza costituire un calcolo topologico preciso (§VII.5). Questa stratificazione non indebolisce il valore concettuale degli argomenti, ma ne specifica correttamente lo statuto.

VII.5 — L'endosimbiosi come somma connessa di varietà evolutive

L'origine della cellula eucariotica per endosimbiosi — la quarta transizione di Maynard Smith e Szathmáry — è stata stabilita come fatto biologico dalla teoria di Lynn Margulis: il mitocondrio è il discendente di un α -proteobatteri endosimbiotico, il cloroplasto quello di un cianobatterio, e la cellula eucariotica è il risultato

dell'integrazione di questi genomi precedentemente indipendenti in un'unica unità genetica e riproduttiva. L'operazione geometrica corrispondente — la fusione di due spazi evolutivi in uno — ha un preciso analogo topologico nella somma connessa di varietà.

Prima della endosimbiosi, i due organismi — l'ospite ancestrale e il proteobatteri endosimbionte — hanno spazi evolutivi separati Δ_{host} e Δ_{endo} , ciascuno con la propria struttura riemanniana di Shahshahani. Lo spazio evolutivo dell'ecosistema è il loro prodotto disgiunto $\Delta_{\text{host}} \sqcup \Delta_{\text{endo}}$ — due copie separate della varietà evolutiva, che evolvono indipendentemente salvo le interazioni ecologiche tra i due organismi.

Dopo la endosimbiosi — dopo il processo che ha convertito l'endosimbionte in organello, eliminando la maggior parte del suo genoma per trasferimento al nucleo e integrando il resto nell'unità riproduttiva dell'ospite — lo spazio evolutivo è un'unica varietà che descrive simultaneamente la composizione del genoma nucleare (ex-ospite) e del genoma organellare (ex-endosimbionte). Topologicamente, questa integrazione è analoga alla somma connessa delle due varietà evolutive:

$$\Delta_{\text{eukaryote}} \cong \Delta_{\text{host}} \# \Delta_{\text{endo}}$$

Argomento (c): somma connessa — argomento di analogia. La formula $\chi(M \# N) = \chi(M) + \chi(N) - \chi(S^)$ è un risultato esatto della topologia algebrica (teorema di Mayer-Vietoris), ma la sua applicazione alle varietà evolutive richiede che Δ_{host} e Δ_{endo} siano considerate come varietà compatte chiuse. I semplici chiusi hanno però boundary, e la somma connessa di varietà con boundary richiede la teoria dei cobordismi con boundary, più tecnica. L'operazione di integrazione endosimbiotica è quindi analoga a una somma connessa, non identica ad essa: questa analogia è concettualmente illuminante senza pretendere di essere una dimostrazione topologica rigorosa.*

La somma connessa $M \# N$ di due varietà n -dimensionali è costruita rimuovendo un intorno di un punto da ciascuna e incollando i bordi risultanti (due copie di S^{n-1}) tramite un omeomorfismo. Il risultato ha topologia distinta da ciascuno dei fattori e dalla loro unione disgiunta: la caratteristica di Eulero soddisfa $\chi(M \# N) = \chi(M) + \chi(N) - \chi(S^n)$, e i gruppi di omologia cambiano in modo determinato dalla formula di Mayer-Vietoris.

La somma connessa $\Delta_{\text{host}} \# \Delta_{\text{endo}}$ non è cobordante né a Δ_{host} né a Δ_{endo} né al loro prodotto $\Delta_{\text{host}} \times \Delta_{\text{endo}}$: è una varietà di tipo topologico genuinamente nuovo. Il punto di incollamento — la «cicatrice» della somma connessa — corrisponde biologicamente all'interfaccia tra il genoma nucleare e quello organellare, ovvero all'insieme dei geni che sono stati trasferiti dall'endosimbionte al nucleo. Questo insieme di geni non appartiene né interamente al dominio dell'uno né all'altro: è

esattamente il locus geometrico dove la somma connessa è stata effettuata.

Una conseguenza topologica di questo modello riguarda la struttura dei conflitti genetici tra nucleo e organello. Le regioni del genoma nucleare che «ricordano» la loro origine organellare — i geni di origine mitocondriale trasferiti al nucleo, NUMT nella terminologia genetica — corrispondono topologicamente a punti in un intorno del punto di incollamento nella somma connessa. Questi punti hanno proprietà topologiche speciali: sono punti attorno ai quali la struttura globale della varietà cambia, e il flusso evolutivo in questi punti è influenzato dalla curvatura locale della somma connessa. La teoria predice che i geni di origine organellare nel nucleo siano soggetti a pressioni selettive diverse da quelli di origine nucleare originaria — e questa predizione è verificata empiricamente dal fatto che i NUMT mostrano tassi di sostituzione e bias composizionali caratteristici, distinti da quelli dei geni nucleari di lunga data.

VII.6 — L'emergere della complessità come sequenza di transizioni topologiche

La grande storia dell'evoluzione della complessità biologica — dalla molecola all'organismo, dall'organismo alla società, dalla società alla cultura — può essere reinterpretata, nella prospettiva geometrica, come una sequenza di transizioni topologiche nello spazio evolutivo: una successione di operazioni topologiche — fibrazioni, somme connesse, passaggi da strutture riemanniane a strutture simplettiche, emergere di fibrati non banali — ciascuna delle quali espande la «ricchezza topologica» dello spazio evolutivo.

La sequenza approssimativa delle strutture topologiche lungo la storia evolutiva è la seguente. Al livello delle molecole replicanti: semplici riemanniani Δ_{n-1} con topologia di palla — spazi topologicamente banali, senza caratteristiche topologiche interessanti. Con l'integrazione in cromosomi: prodotti di semplici $\prod \text{loci } \Delta_{\text{locus}-1}$ con topologia di prodotto di palle — ancora topologicamente banale ma con crescente dimensionalità. Con l'origine della ricombinazione e della sessualità: passaggio da varietà riemanniane a varietà kähleriane con struttura simplettica non banale — prima discontinuità topologica significativa, $p_1(\pi, \omega) \neq 0$. Con la multicellularità: fibrati con connessione non piatta — seconda discontinuità topologica. Con l'eusocialità: strutture di fibrato con fibre non contrattili che parametrizzano la divisione del lavoro riproduttivo — terza discontinuità. Con il linguaggio e la trasmissione culturale: spazi evolutivi che includono dimensioni culturali non biologiche, con topologia potenzialmente non finito-dimensionale.

Ogni transizione espande lo spazio della variabilità topologicamente accessibile, nel senso che varietà di tipo

topologico superiore hanno capacità di ospitare flussi evolutivi qualitativamente più ricchi — più flussi conservati, più invarianti, più strutture di simmetria. Il linguaggio della topologia algebrica fornisce lo strumento per classificare queste espansioni in modo discreto e oggettivo: non una scala continua di «complessità» ma una sequenza discreta di classi topologiche, ciascuna caratterizzata da invarianti algebrici (gruppi di omologia, numeri di Pontryagin, classi caratteristiche) che non possono variare continuamente.

VII.7 — Contingenza storica e determinismo topologico

L'interpretazione geometrica delle transizioni evolutive maggiori come discontinuità topologiche offre una risposta precisa — se non necessariamente definitiva per tutti i fini esplicativi — al dibattito tra Stephen Jay Gould e Simon Conway Morris sulla ripetibilità dell'evoluzione a grande scala.

Gould, nel famoso esperimento mentale di «riavvolgere il nastro della vita», sosteneva che ripartire dall'inizio con piccole variazioni nelle condizioni iniziali avrebbe prodotto storie evolutive radicalmente diverse — nessun vertebrato, nessun occhio complesso, nessun essere intelligente. La storia evolutiva è contingente: intrappolata nelle scelte compiute nelle biforcazioni stocastiche, il passato vincola il futuro non attraverso leggi deterministiche ma attraverso la struttura degli spazi di possibilità già intrapresi. Conway Morris, al contrario, sosteneva che le convergenze evolutive — l'occhio analogo di molluschi e vertebrati, le ali degli insetti e dei pipistrelli, i delfini e gli ittiosauri — indicano che la selezione conduce invariabilmente verso gli stessi esiti: la storia della vita è una storia di convergenza verso un numero limitato di «soluzioni» ottimali determinate dalla fisica e dalla chimica del vivente.

Nella geometria evolutiva, entrambe le posizioni catturano aspetti reali. La topologia dello spazio evolutivo — la classe delle varietà a cui appartiene, determinata dagli invarianti di Pontryagin — è in senso ampio deterministica: tutti gli organismi che hanno intrapreso la transizione alla multicellularità abitano spazi evolutivi della stessa classe topologica, indipendentemente dal percorso storico che li ha condotti a quella transizione. Le convergenze di Conway Morris — occhio, ala, corpo idrodinamico — corrispondono agli attrattori geometrici nella parte riemanniana dello spazio evolutivo: punti di massimo locale della fitness media raggiunti inevitabilmente dal flusso gradiente a partire da qualunque condizione iniziale nel bacino di attrazione. La topologia determina quali classi di invarianti sono raggiungibili; la geometria locale determina quali massimi all'interno di ciascuna classe sono accessibili.

La contingenza di Gould opera al livello diverso: quella delle condizioni iniziali specifiche che determinano quale bacino di attrazione venga occupato, e quale percorso storico specifico all'interno del bacino venga percorso. L'evoluzione degli occhi è topologicamente inevitabile in uno spazio evolutivo della classe kähleriana dei metazoi multicellulari (la struttura genica per la fototraduzione è accessibile in tali spazi); ma quale dei venti tipi strutturalmente distinti di occhio venga realizzato in ciascuna linea — se l'occhio a lente della camera, come nei cefalopodi e nei vertebrati, o l'occhio composto dell'artropode, o l'occhio a specchio del pettine St. Jacques — dipende dalle condizioni iniziali locali e dal percorso storico, che è genuinamente contingente.

La sintesi geometrica suona allora così: le transizioni evolutive maggiori sono discontinuità topologiche necessarie — qualunque sistema che persegua la traiettoria evolutiva verso livelli di integrazione biologica superiori deve attraversare esattamente quelle discontinuità, perché sono le uniche strade topologicamente aperte tra le classi di varietà evolutive accessibili. All'interno di ciascuna classe topologica, la geometria locale (la curvatura, gli attrattori, le geodetiche) determina in modo approssimativamente deterministico le convergenze. Ma il momento specifico, la popolazione specifica, la sequenza genetica specifica attraverso cui la transizione viene realizzata, rimane contingente nel senso di Gould: dipende dalle condizioni locali, dalla storia demografica, dalla deriva stocastica, dalle fluttuazioni ambientali.

VII.8 — Il fenomeno del major ratchet: dinamica near-transition e instabilità topologica

Un aspetto delle transizioni evolutive maggiori che la teoria geometrica può analizzare con strumenti precisi è la dinamica nelle immediate vicinanze di una transizione — il regime near-transition in cui la struttura topologica dello spazio evolutivo è «prossima» alla discontinuità e mostra segni di instabilità che i fenomeni adattativi ordinari non producono.

L'instabilità near-transition si manifesta come un'amplificazione delle fluttuazioni evolutive — una crescita della variabilità tra linee indipendenti, simile alle fluttuazioni critiche in prossimità di una transizione di fase in fisica dei materiali. In fisica, vicino a una transizione di fase del secondo ordine (come la transizione ferromagnetica alla temperatura di Curie), la lunghezza di correlazione ξ — la distanza caratteristica entro cui le fluttuazioni sono correlate — diverge come $\xi \sim |T - T_c|^{-\nu}$ dove T_c è la temperatura critica e ν è l'esponente critico. Analogamente, vicino a una transizione evolutiva maggiore, la «lunghezza di correlazione» evolutiva — la distanza geodetica di Shahshahani entro cui le traiettorie di popolazioni diverse sono correlate — dovrebbe subire una crescita anomala.

Il parametro d'ordine per la transizione multicellulare è la frazione di geni con espressione tessuto-specifica — il grado di specializzazione cellulare. Nelle prime fasi della multicellularità, quando questo parametro è piccolo, lo spazio evolutivo è prossimo al semplice unicellulare; man mano che la specializzazione aumenta, lo spazio acquista caratteristiche topologiche nuove (la struttura della connessione non piatta sul fibrato) e il parametro d'ordine cresce discontinuamente quando la struttura della connessione cambia. Vicino alla transizione, la suscettibilità alla perturbazione — la risposta della composizione genica a una perturbazione della fitness — diverge:

$$\chi_{\{evol\}}(\varepsilon) \sim |\varepsilon - \varepsilon_c|^{-\gamma}$$

dove ε è il grado di specializzazione cellulare, ε_c è il valore critico alla transizione e γ è l'esponente critico. Questa divergenza della suscettibilità predice che i sistemi multicellulari primordiali — nei pressi della transizione — fossero estremamente sensibili alle perturbazioni: piccoli cambiamenti nella fitness delle singole cellule potrebbero avere effetti sproporzionati sulla struttura dell'organismo, generando una variabilità del piano corporeo molto superiore a quella osservata negli organismi con multicellularità evoluta. Questa predizione è, in principio, verificabile attraverso il confronto delle variazioni sviluppative tra metazoi basali (spugne, placozoi, ctenofori) e metazoi con piano corporeo più derivato (bilateri): i sistemi biologici più vicini alla transizione dovrebbero mostrare, a parità di variazione genotipica, variazioni fenotipiche del piano corporeo più ampie e meno prevedibili.

Il major ratchet — un processo analogo al cricco di Muller ma operante al livello delle transizioni topologiche anziché dell'accumulo di mutazioni — si realizza quando la discontinuità topologica è irreversibile: una volta che la struttura della connessione del fibrato evolutivo è stata modificata in modo da avere ologonomia non triviale, il ritorno alla struttura con connessione piatta richiede una transizione inversamente discontinua, altrettanto improbabile quanto quella originale. Le transizioni evolutive maggiori sono dunque irreversibili non per ragioni puramente ecologiche o demografiche, ma per ragioni topologiche profonde: le discontinuità topologiche, una volta attraversate, non possono essere ripercorse nel senso inverso attraverso una deformazione continua dello spazio evolutivo, esattamente come non si può deformare continuamente una sfera in un toro.

CAPITOLO VIII — Il tempo biologico e la freccia evolutiva

VIII.1 — Il problema del tempo in biologia evolutiva

Il tempo occupa nella biologia evolutiva una posizione ambigua e filosoficamente insoddisfatta che contrasta con il ruolo centrale e rigoroso che il tempo gioca nella fisica matematica. In fisica, il tempo è una dimensione del manifold spazio-temporale, o la coordinata di evoluzione del sistema nello spazio delle fasi — una variabile con proprietà metriche precise, un intervallo misurabile in secondi, anni, eoni. In biologia evolutiva, il «tempo evolutivo» è una grandezza che si misura in generazioni, o in milioni di anni, o in sostituzioni per sito genomico, o in unità di indipendenza selettiva — e queste diverse misurazioni non sono legate da una relazione fissa ma dipendono dalla biologia specifica del sistema considerato: generazioni brevi, tasso di mutazione alto, dimensione di popolazione piccola possono produrre più «tempo evolutivo» in un anno di quanto non faccia una specie longeva con genoma conservato.

Il problema fondamentale è che il tempo del calendario — il tempo fisico, misurato in secondi o anni — e il tempo evolutivo — il tempo durante il quale l'evoluzione effettivamente avviene — non coincidono. Un milione di anni di calendario di una specie batterica con generazioni di venti minuti e alta variabilità genetica contiene molto più tempo evolutivo di un milione di anni di una specie di squalo cartilagineo a generazioni biennali e genoma conservato. Le specie di *Coelacanth*, praticamente invariate morfologicamente per 400 milioni di anni di calendario, hanno un tempo evolutivo miserabile rispetto alle specie di mosca del *Drosophila* che in pochi decenni sviluppano nuove specie in condizioni di laboratorio. La freccia del tempo evolutivo non è la freccia del calendario: è definita da una propria misura intrinseca.

Il framework geometrico sviluppato in questa monografia fornisce la risposta naturale a questo problema: il tempo evolutivo intrinseco è la lunghezza geodetica percorsa nel simpleso di Shahshahani. Questa misura è intrinseca alla struttura dello spazio evolutivo e alla velocità con cui la popolazione si muove in esso; è indipendente dal tempo del calendario e misura «quanto evoluzione» è avvenuta in un dato periodo, indipendentemente da quanto tempo fisico sia trascorso. Il tempo evolutivo così definito — la lunghezza geodetica nella metrica di Shahshahani — è la misura naturale del cambiamento evolutivo, e la sua struttura rivela in modo geometricamente preciso l'esistenza di una freccia evolutiva e il suo significato biologico.

VIII.2 — Il tempo evolutivo intrinseco come parametro di lunghezza d'arco

Per una traiettoria evolutiva $p: [0, T] \rightarrow \Delta^{-1}$ che soddisfa la dinamica replicatrice o una sua perturbazione, il tempo evolutivo intrinseco $\tau(t)$ è definito come la lunghezza dell'arco percorso nella metrica di Shahshahani fino all'istante t :

$$\tau(t) = \int_0^t \|\dot{p}(s)\|_{g^S} ds = \int_0^t \sqrt{\text{Var}(\cdot)(f)} ds$$

La prima uguaglianza è la definizione di parametro di lunghezza d'arco per la curva $p(t)$ rispetto alla metrica di Shahshahani; la seconda è la conseguenza del teorema fondamentale di Fisher nella forma geometrica $\|\dot{p}\|_{\{g^S\}}^2 = \text{Var}(f)$.

Il tempo evolutivo $\tau(t)$ ha proprietà che chiariscono il suo significato biologico. In primo luogo, esso è una funzione monotona crescente di t — cresce sempre, non può diminuire, poiché $\|\dot{p}\|_{\{g^S\}} \geq 0$. Questo riflette il fatto banale che «il tempo evolutivo non va mai indietro»: il cambiamento evolutivo si accumula. In secondo luogo, esso dipende dalla velocità evolutiva istantanea $\sqrt{\text{Var}(f)}$: nei periodi di alta variabilità genetica e forte selezione, il tempo evolutivo scorre rapidamente anche se il tempo del calendario avanza lentamente; nei periodi di bassa variabilità o assenza di selezione direzionale, il tempo evolutivo si ferma quasi mentre il tempo del calendario continua. In terzo luogo, esso è additivo sui segmenti di traiettoria: la lunghezza totale è la somma delle lunghezze dei segmenti, che corrisponde alla proprietà che il tempo evolutivo totale accumulato lungo una sequenza di episodi selettivi è la somma dei tempi evolutivi di ciascun episodio.

La derivata del tempo del calendario rispetto al tempo evolutivo è:

$$dt/d\tau = 1/\|\dot{p}(t)\|_{\{g^S\}} = 1/\sqrt{\text{Var}(f)}$$

Nei periodi di alta varianza della fitness — quando la popolazione è geneticamente eterogenea e le differenze di fitness tra alleli sono marcate — il tempo evolutivo scorre rapidamente e la stessa «quantità di evoluzione» occupa pochi passi di tempo del calendario. Nei periodi di bassa varianza — quando la popolazione si è quasi fissata su un genotipo e la variabilità genetica è esaurita — il tempo evolutivo scorre quasi al rallentatore rispetto al tempo del calendario, e per accumulare la stessa lunghezza geodetica occorrono moltissimi cicli generazionali.

Il numero di Shahshahani. Una quantità adimensionale che misura il regime dinamico del sistema è il numero di Shahshahani, per analogia con i numeri adimensionali della meccanica dei fluidi:

$$Sh(t) = \|\dot{p}(t)\|_{\{g^S\}} \cdot T_{\text{gen}} = \sqrt{\text{Var}(f)} \cdot T_{\text{gen}}$$

dove T_{gen} è il tempo di generazione in unità di calendario. Il numero di Shahshahani misura il rapporto tra la velocità evolutiva (in unità di tempo evolutivo per unità di tempo del calendario) e il ritmo riproduttivo: $Sh \gg 1$ indica un regime di evoluzione rapida, in cui molte lunghezze geodetiche vengono percorse per generazione; $Sh \ll 1$ indica un regime di quasi-stasi, in cui la traiettoria evolutiva è quasi ferma nel simpleso. Il gradualism darwiniano — l'ipotesi che l'evoluzione proceda sempre con

passi piccoli e lenti — corrisponde al regime $Sh \ll 1$ uniforme. La punteggiatura morfologica nel senso di Gould ed Eldredge — l'ipotesi che l'evoluzione proceda con brevi episodi rapidi separati da lunghi periodi di stasi — corrisponde all'alternanza tra regimi $Sh \gg 1$ (durante gli episodi di cambiamento) e $Sh \approx 0$ (durante la stasi).

VIII.3 — L'entropia evolutiva e la freccia del tempo

La freccia del tempo fisico nella termodinamica è definita dall'aumento dell'entropia termodinamica $S = k_B \log \Omega$: il secondo principio afferma che in un sistema isolato l'entropia non diminuisce mai, e questo fatto asimmetrico — le configurazioni ad alta entropia sono molto più probabili di quelle a bassa entropia — definisce un'unica direzione del tempo termodinamico. Esiste un analogo evolutivo dell'entropia e del secondo principio?

La risposta affermativa è contenuta nell'analisi della struttura della derivata del tempo evolutivo. Definiamo l'entropia evolutiva di una distribuzione $p \in \Delta_{-1}$ come l'entropia di Shannon:

$$S_{\{\text{evol}\}}(p) = -\sum_{i=1}^n p_i \log p_i$$

Questa è la stessa entropia di Shannon dell'informazione — la misura dell'incertezza nella distribuzione p — e coincide con l'entropia di Boltzmann della distribuzione delle frequenze alleliche. La variazione dell'entropia evolutiva lungo le traiettorie selettive è:

$$dS_{\{\text{evol}\}}/dt = -\sum_i \dot{p}_i (\log p_i + 1) = -\sum_i \dot{p}_i \log p_i$$

dove si è usato $\sum_i \dot{p}_i = 0$. Sostituendo la dinamica replicatrice $\dot{p}_i = p_i(f_i - \bar{f})$:

$$\begin{aligned} dS_{\{\text{evol}\}}/dt &= -\sum_i p_i(f_i - \bar{f}) \log p_i = -\text{Cov}(f, \log p) = -\sum_i p_i f_i \log p_i \\ &\quad + \bar{f} \sum_i p_i \log p_i \\ &= -\sum_i p_i f_i \log p_i - \bar{f} \cdot S_{\{\text{evol}\}} \end{aligned}$$

Questa espressione non ha segno definito: la selezione naturale può aumentare o diminuire l'entropia evolutiva, a seconda della struttura della distribuzione di fitness. La selezione stabilizzante — che favorisce i genotipi comuni (fitness correlata positivamente con la frequenza) — tende a concentrare la distribuzione verso un genotipo prevalente, riducendo l'entropia. La selezione diversificante — che favorisce i genotipi rari (selection for rarity, come nell'immunità ospite-parassita) — tende a distribuire la popolazione uniformemente, aumentando l'entropia. Non esiste dunque un «secondo principio evolutivo» assoluto nel senso termodinamico.

Tuttavia, per la selezione con fitness costanti — il regime del teorema fondamentale di Fisher — esiste un analogo del secondo principio nel senso limitato ma preciso della geometria dell'informazione. La divergenza di Kullback-Leibler tra la distribuzione evolutiva corrente $p(t)$ e la distribuzione d'equilibrio p^* (il massimizzatore della fitness media) è:

$$D_{\{KL\}}(p^* \parallel p(t)) = \sum_i p_i^* \log(p_i^*/p_i(t))$$

Lungo le traiettorie della selezione con fitness costanti, questa divergenza soddisfa:

$$dD_{\{KL\}}(p^* \parallel p(t))/dt \leq 0$$

cioè decresce monotonamente nel tempo: la distribuzione evolutiva $p(t)$ si avvicina monotonamente alla distribuzione d'equilibrio p^* nella metrica della divergenza di Kullback-Leibler. Questo è il secondo principio evolutivo per la selezione con fitness costanti: la «distanza informazionale» tra la popolazione corrente e l'equilibrio adattativo decresce sempre. La diminuzione di $D_{\{KL\}}$ è l'analogo evolutivo dell'aumento dell'entropia termodinamica — in entrambi i casi si tratta dell'avvicinamento a un equilibrio, misurato da una funzione di distanza dal quale, che non può crescere sotto la dinamica del sistema.

La connessione tra $D_{\{KL\}}$ e la metrica di Shahshahani è esplicita: per distribuzioni vicine, la divergenza di Kullback-Leibler si espande come:

$$D_{\{KL\}}(p^* \parallel p) \approx (1/2) \sum_i (p_i^* - p_i)^2 / p_i = (1/2) d_{S^{\{2\}}}^2(p, p^*)$$

dove $d_{S^{\{2\}}}^2$ è il quadrato della distanza di Shahshahani in approssimazione di campo vicino. La divergenza di Kullback-Leibler è dunque, localmente, il quadrato della distanza di Shahshahani: la sua monotona diminuzione è equivalente, vicino all'equilibrio, al monotono avvicinamento nella metrica di Shahshahani. La freccia del tempo evolutivo — definita dalla decrescita di $D_{\{KL\}}(p^* \parallel p(t))$ — coincide con la freccia definita dall'avvicinamento alla distribuzione d'equilibrio nella metrica dell'informazione di Fisher.

VIII.4 — Gradualism e punteggiatura: una distinzione geometrica

La controversia tra gradualismo e punctuated equilibrium — tra l'immagine darwiniana classica dell'evoluzione come processo lento e continuo e l'ipotesi di Gould ed Eldredge del 1972 che l'evoluzione proceda principalmente attraverso rapidi episodi di cambiamento separati da lunghi periodi di stasi — diventa nel linguaggio geometrico una distinzione precisa tra due regimi del parametro di Shahshahani $Sh(t)$.

Il gradualismo corrisponde al regime in cui $Sh(t)$ è approssimativamente costante e piccolo nel tempo: la varianza della fitness $Var(f)$ rimane bassa e il tempo evolutivo $\tau(t)$ cresce proporzionalmente al tempo del calendario. Le traiettorie evolutive nel simplesso di Shahshahani sono lente e graduali; il paesaggio adattativo viene risalito con passi piccoli e uniformi; le trasformazioni morfologiche nel registro fossile si depositano a ritmo lento e regolare. L'evoluzione gradualistica è la soluzione generica delle equazioni del flusso gradiente in un paesaggio adattativo liscio e unimodale: senza picchi multipli separati da valli e senza eventi ambientali che rimescolino la distribuzione, la popolazione scivola lentamente verso il picco con Sh costante e piccolo.

Il punctuated equilibrium corrisponde al regime in cui $Sh(t)$ alterna tra valori grandi (episodi di speciazione rapida) e valori quasi nulli (periodi di stasi). Nel linguaggio geometrico, i periodi di stasi corrispondono alla situazione in cui la traiettoria evolutiva si è avvicinata a un punto fisso del flusso — un massimo locale della fitness media — e la varianza della fitness è quasi zero: $Var(f) \approx 0$, $Sh \approx 0$, il tempo evolutivo è quasi fermo. Gli episodi di punteggiatura corrispondono a due possibili meccanismi geometrici: (a) un cambiamento ambientale che modifica il paesaggio adattativo, spostando il picco di fitness e creando nuova varianza selettiva nella distribuzione corrente — la popolazione si «risveglia» con alta varianza e $Sh \gg 1$; (b) la deriva genetica in un'isolante geografica piccola che porta la popolazione fuori dal bacino di attrazione del picco corrente — la popolazione «cade» in un nuovo bacino e risale rapidamente verso il nuovo picco con $Sh \gg 1$.

Il tempo evolutivo $\tau(t)$ riflette questa distinzione in modo diretto: durante la stasi, $d\tau/dt = \|\dot{p}\| \{g^S\} \approx 0$ e τ non cresce; durante la punteggiatura, $d\tau/dt = \|\dot{p}\| \{g^S\} \gg 1$ e τ cresce rapidamente. Un lungo periodo geologico di 10 milioni di anni può contenere pochissimo tempo evolutivo se trascorso in stasi, e un breve periodo di 100,000 anni può contenere moltissimo tempo evolutivo se attraversato da un episodio di rapida speciazione. La questione empirica — se l'evoluzione sia gradualistica o punteggiata — diventa la questione se la distribuzione di $Sh(t)$ nel tempo sia approssimativamente costante e piccola (gradualismo) o concentrata in episodi con valori grandi separati da lunghi periodi con $Sh \approx 0$ (punteggiatura).

Esistono predizioni quantitative distinguibili. Nel regime gradualista, la varianza della lunghezza geodetica percorsa in intervalli di tempo calendare fissi dovrebbe crescere proporzionalmente all'intervallo — come la varianza del processo di Wiener. Nel regime punteggiato, la varianza della lunghezza geodetica percorsa in intervalli calendari fissi dovrebbe crescere più rapidamente dell'intervallo — come la varianza di un processo con incrementi pesanti nella coda. Questo si traduce in predizioni sul ritmo di accumulazione della divergenza genetica nelle filogenesi molecolari: nel gradualismo, la divergenza cresce linearmente con il tempo di separazione; nel punctuated equilibrium, la relazione è

sublineare con periodi di plateau (stasi) interrotti da salti discreti. I dati molecolari mostrano entrambi i pattern in sistemi diversi — il che suggerisce che né il gradualismo né il punctuated equilibrium sia universale, ma che il parametro di Shahshahani $Sh(t)$ vari in modo sistematico tra linee e ambienti diversi in modi che la teoria geometrica può in principio predire.

VIII.5 — La quasi-specie e il tempo evolutivo virale

La teoria della quasi-specie di Manfred Eigen e colleghi, sviluppata a partire dagli anni Settanta come teoria dell'evoluzione delle molecole RNA autoreplicanti, offre un banco di prova particolarmente pulito per il framework geometrico del tempo evolutivo, perché si tratta di sistemi in cui i parametri rilevanti — tasso di mutazione, tasso di replicazione, dimensione della popolazione — sono misurabili con precisione e le predizioni quantitative sono verificabili sperimentalmente.

Una quasi-specie è una distribuzione di sequenze genomiche — in una popolazione di RNA virale, l'insieme delle varianti di sequenza che coesistono nella popolazione — caratterizzata da un tasso di mutazione u per base per replicazione e da un insieme di fitness $f(s)$ dipendenti dalla sequenza s . La distribuzione stazionaria della quasi-specie — il vettore principale dell'operatore di replicazione-mutazione — è la distribuzione p^* che massimizza la fitness media effettiva tenendo conto della struttura della rete di mutazione che connette le sequenze. Il paesaggio adattativo della quasi-specie è lo spazio delle sequenze genomiche di lunghezza L — uno spazio con 4^L punti per genomi a RNA — dotato di una topologia di grafo in cui due sequenze sono connesse se differiscono per esattamente una mutazione (distanza di Hamming 1).

Nel limite continuo — in cui il numero di siti L è grande e le frequenze delle varianti evolvono come variabili continue — lo spazio evolutivo della quasi-specie è il semplice delle frequenze sulle varianti genomiche, con la metrica di Shahshahani. Il tempo evolutivo intrinseco è la lunghezza geodetica percorsa in questo spazio:

$$\tau_{\{\text{viral}\}}(t) = \int_0^t \sqrt{\text{Var}_p(s)(f)} \, ds$$

Per un virus RNA tipico con tasso di mutazione $u \approx 10^{-4}$ per base per replicazione, genoma di $L \approx 10^4$ basi, e vantaggio selettivo medio per variante vantaggiosa $s \approx 10^{-2}$, la varianza della fitness nella distribuzione di quasi-specie è:

$$\text{Var}(f) \approx u \cdot L \cdot s^2 \approx 10^{-4} \cdot 10^4 \cdot 10^{-4} = 10^{-4}$$

La velocità evolutiva è $\dot{p}_{\{g^S\}} = \sqrt{\text{Var}(f)} \approx 10^{-2}$ per replicazione. Poiché un virus RNA può avere 10^3 – 10^4 cicli di replicazione al giorno in vivo, la lunghezza geodetica percorsa in un giorno è dell'ordine di:

$$\Delta\tau_{\text{viral}}/\text{giorno} \approx 10^{-2} \cdot 10^3 = 10$$

Cioè, il genoma virale percorre una distanza geodetica di Shahshahani di circa 10 unità per giorno di infezione — un'evoluzione molto rapida rispetto a quella di organismi multicellulari. Per confronto, un organismo con generazione biennale e $\text{Var}(f) \approx 10^{-3}$ percorre una lunghezza geodetica di circa $\Delta\tau = 10^{-3/2} \approx 0,03$ per generazione, cioè meno di 10^{-2} per anno. Il tempo evolutivo del virus è circa 1000 volte più rapido per anno di calendario di quello del metazoo — il che spiega perché i virus evolvono resistenza ai farmaci e capacità di infettare nuovi ospiti in mesi o anni, mentre i metazoi richiedono millenni per cambiamenti comparabili.

La soglia di errore — la concentrazione critica del tasso di mutazione u_c al di sopra della quale la distribuzione di quasi-specie si «fonde» (l'errore catastrophe di Eigen) — ha un'interpretazione geometrica: è il valore di u al quale la varianza della fitness $\text{Var}(f)$ diventa uguale alla varianza delle mutazioni neutrali $\text{Var}(\text{mutazioni})$. Al di sotto della soglia, la selezione guida la distribuzione verso il picco adattativo — il tempo evolutivo geodetico cresce nella direzione del picco. Al di sopra della soglia, la deriva mutazionale domina sulla selezione — il tempo evolutivo geodetico diventa isotropo, senza direzione preferita. L'error catastrophe nella geometria evolutiva è la transizione da un regime di flusso gradiente orientato verso un attrattore ($Sh > 0$ con direzione definita) a un regime di diffusione isotropa nel simpleso ($Sh > 0$ ma senza direzione preferita, come un moto browniano geometrico sulla varietà di Shahshahani).

Fondamento empirico dei parametri. I valori numerici utilizzati nell'esempio della quasi-specie virale sono ordini di grandezza derivati dalla letteratura sperimentale sull'evoluzione dei virus RNA:

Il tasso di mutazione $u \approx 10^{-4}$ – 10^{-5} sostituzioni per nucleotide per replicazione per i virus RNA è stato misurato in modo sistematico da Drake e collaboratori (Drake, 1993; Drake et al., 1998). I poliovirus e i retrovirus mostrano valori nell'intervallo 10^{-5} – 10^{-3} ; il valore $u \approx 10^{-4}$ è una stima centrale per l'RNA virale a singolo filamento positivo, il gruppo più ampiamente studiato. I genomi virali RNA hanno lunghezze tipiche $L \approx 7 \times 10^3$ – 3×10^4 nucleotidi (i coronavirus, ad esempio, hanno $\sim 3 \times 10^4$ basi; il poliovirus $\sim 7,4 \times 10^3$), e la scelta $L \approx 10^4$ è rappresentativa del gruppo.

Il coefficiente di selezione per varianti benefiche $s \approx 10^{-2}$ – 10^{-1} per sito polimorfo sotto selezione è supportato dagli esperimenti di evoluzione a lungo termine di Lenski (Lenski et al., 1991; Elena & Lenski, 2003) e dagli studi di competizione virale (Domingo & Holland, 1997). La scelta $s \approx 10^{-2}$ rappresenta il limite inferiore per vantaggi selettivi rilevabili sperimentalmente.

La derivazione $\text{Var}_p(f) \approx u \cdot L \cdot s^2$ è un'approssimazione di campo medio valida quando i siti mutabili sono approssimativamente equivalenti e le interazioni epistatiche sono trascurabili rispetto all'effetto additivo; la stima $\text{Var}_p(f) \approx 10^{-4}$ deve essere intesa come ordine di grandezza piuttosto che come calcolo preciso, e la velocità evolutiva geodetica reale dipende dalla struttura del paesaggio adattativo specifico del virus e dell'ospite.

Il numero di cicli replicativi per giorno in vivo (10^3 – 10^4) è stimato dagli studi di cinetica virale in modelli animali: per l'HIV-1, Perelson et al. (1996) stimarono $\sim 10^{10}$ nuove particelle virali prodotte al giorno in un paziente infetto, con circa 10^3 cellule infettate per particella prodotta, corrispondente a un'efficienza netta di $\sim 10^7$ replicazioni per giorno a livello di popolazione; per i batteriofagi in modelli sperimentali, i tassi tipici sono 10^2 – 10^3 generazioni per ora, cioè 10^4 – 10^5 per giorno. La stima di 10^3 cicli al giorno è conservativa e applicabile a virus con tempi generazionali dell'ordine delle ore in modelli in vitro.

Conclusione quantitativa qualificata. Con questi parametri, la stima $\Delta\tau_{\{\text{viral}\}}/\text{giorno} \approx 10$ lunghezze geodetiche per giorno si ottiene come prodotto di tre stime di ordine di grandezza. La cifra precisa varia tra sistemi virali di oltre due ordini di grandezza (da $\sim 0,1$ per i virus a DNA a ciclo lento a ~ 100 per i batteriofagi in fase esponenziale). Il confronto con gli organismi multicellulari — che percorrono $\sim 10^{-2}$ lunghezze geodetiche per anno — è robusto a questo livello di approssimazione. $\square$

VIII.6 — Asintoti evolutivi: i limiti della velocità evolutiva

L'equazione fondamentale $\|\dot{p}\|_{\{g^S\}} = \sqrt{\text{Var}(f)}$ impone un limite alla velocità evolutiva: la velocità evolutiva è limitata superiormente dalla radice della varianza della fitness, e questa è limitata superiormente dalla differenza massima di fitness tra alleli moltiplicata per la frequenza dell'allele meno comune. Per un sistema biallelico ($p, 1-p$) con fitness f_1 e f_2 :

$$\text{Var}(f) = p(1-p)(f_1 - f_2)^2$$

La velocità evolutiva è massimizzata quando $p = 1/2$ — frequenze alleliche uguali — e quando $f_1 - f_2 = \Delta f$ è massima:

$$\|\dot{p}\|_{\{g^S\}}^{\max} = \sqrt{p(1-p)} \cdot |\Delta f| \leq |\Delta f|/2$$

Il limite assoluto di velocità evolutiva in un sistema biallelico è $|\Delta f|/2$ — metà della differenza assoluta di fitness. Questo limite è raggiunto solo quando le frequenze alleliche sono esattamente uguali, condizione instabile che viene immediatamente distrutta dalla selezione stessa. In pratica, la velocità evolutiva diminuisce man mano che la selezione porta un allele verso la fissazione, poiché $p \rightarrow 0$ o $p \rightarrow 1$ implica $\text{Var}(f) \rightarrow 0$.

Per un sistema con n alleli con differenze di fitness distribuite uniformemente su un intervallo $[-\Delta f/2, +\Delta f/2]$, la varianza attesa è:

$$\mathbb{E}_p[\text{Var}(f)] = \mathbb{E}_p[\sum_i p_i (f_i - \bar{f})^2] \approx (\Delta f)^2 / (12) \cdot (n-1)/n$$

La velocità evolutiva media è dunque:

$$\mathbb{E}[\|\dot{p}\|_{\{g^S\}}] \approx \Delta f / \sqrt{12} \cdot \sqrt{(n-1)/n}$$

che cresce con n e si avvicina asintoticamente a $\Delta f / \sqrt{12}$ per n grande. Un'ampia diversità allelica — molti alleli distinti — non aumenta la velocità evolutiva oltre il limite asintotico $\Delta f / \sqrt{12}$ per $n \rightarrow \infty$: la velocità satura con il numero di alleli, riflettendo il fatto che la varianza della fitness è limitata dalle differenze assolute di fitness, non dal numero di alleli.

Questa saturazione ha un'implicazione per la teoria molecolare dell'evoluzione: non importa quanti polimorfismi neutri esistano nel genoma, essi non contribuiscono alla varianza della fitness e non incrementano la velocità evolutiva nel senso del tempo evolutivo geodetico. Solo la variazione genetica che si traduce in variazione di fitness — la varianza della fitness $\text{Var}(f)$ — determina la velocità evolutiva. Questa è una forma geometrica del principio di neutralità di Kimura: la grande maggioranza dei polimorfismi molecolari non contribuisce alla selezione e non fa avanzare il tempo evolutivo nel senso del paesaggio adattativo di Wright, anche se fa avanzare il tempo evolutivo nel senso neutro del tasso di sostituzioni molecolari.

VIII.7 — Il tempo evolutivo e la sistematica molecolare

Il tasso di orologio molecolare — la costanza (approssimativa) del tasso di sostituzioni nucleotidiche per unità di tempo di calendario nelle filogenesi molecolari — fu scoperto empiricamente da Zuckerkandl ed Emile Zuckerkandl e Linus Pauling nel 1965 e ha fornito la base per la datazione filogenetica molecolare: sapendo il tasso di sostituzione per anno per un dato gene, si può stimare il tempo di divergenza di due linee dal numero di sostituzioni accumulato. Nella versione neutrale (teoria di Kimura), il tasso di sostituzione per generazione è uguale al tasso di mutazione neutro u — indipendente dalla dimensione di popolazione, dalla fitness degli individui, dal tasso di replicazione.

Il framework del tempo evolutivo geodetico suggerisce una distinzione importante tra il tempo evolutivo neutro — misurato dal numero di sostituzioni neutrali, che riflette il numero di replicazioni — e il tempo evolutivo selettivo — misurato dalla lunghezza geodetica nella metrica di Shahshahani, che riflette il cambiamento adattativo. I due tempi non coincidono, e la loro separazione ha implicazioni per l'interpretazione dell'orologio molecolare.

L'orologio molecolare misura il tempo evolutivo neutro: una sostituzione neutra si fissa con probabilità $1/N$ per generazione (dove N è la dimensione di popolazione), e in equilibrio le sostituzioni si accumulano al tasso u per generazione, indipendentemente dalla selezione. Il tempo evolutivo neutro per generazione è 1 (per costruzione, essendo il numero di generazioni trascorse). Il tempo evolutivo selettivo per generazione è $\sqrt{\text{Var}(f)}$ — variabile, basso durante la stasi e alto durante gli episodi di selezione. Per le sostituzioni neutrali, il tempo evolutivo selettivo è zero — esse non contribuiscono alla lunghezza geodetica di Shahshahani perché non alterano la fitness media.

La conseguenza è che l'orologio molecolare calcolato su sequenze neutrali non è una misura del tempo evolutivo selettivo nel senso geometrico: è una misura del tempo di calendario (o, più precisamente, del numero di generazioni), che non correla con il tempo evolutivo geodetico. Una filogenesi calibrata sull'orologio molecolare neutro divide correttamente il tempo di calendario tra le linee, ma non riflette necessariamente il ritmo di cambiamento adattativo. Una specie con la stessa distanza molecolare neutra da un antenato comune di un'altra specie può avere un tempo evolutivo selettivo molto diverso — se una delle due è rimasta in stasi adattativa mentre l'altra ha subito episodi di selezione intensa. Il «tasso di evoluzione» biologicamente rilevante — la velocità del cambiamento adattativo — non è quello dell'orologio molecolare neutro, ma quello dell'orologio geodetico di Shahshahani, che varia sistematicamente tra linee, ambienti e fasi storiche dell'evoluzione di una data filogenesi.

Una predizione verificabile di questa distinzione è che le linee che mostrano punteggiatura morfologica nel registro fossile — rapidi episodi di cambiamento fenotipico separati da lunghi periodi di stasi — dovrebbero mostrare, nelle analisi molecolari calibrate sull'orologio neutro, un tasso di sostituzione per milione di anni non diverso da quello delle linee gradualiste; ma i siti genomici sotto selezione — i siti funzionalmente vincolati, le sequenze codificanti le proteine a funzione adattativa — dovrebbero mostrare un'accelerazione del tasso di sostituzione non sinonima durante gli episodi di punteggiatura, con il rapporto dN/dS (sostituzioni non sinonime su sinonime) > 1 durante gli episodi di diversificazione rapida e < 1 durante la stasi. La differenza tra il tasso neutro (misura del tempo del calendario) e il rapporto dN/dS (misura del tempo evolutivo selettivo) è la firma genomica della distinzione geometrica tra gradualismo e punteggiatura.

VIII.8 — Verso un'unificazione: la freccia come struttura geometrica

Riassumendo le analisi di questo capitolo, la freccia del tempo evolutivo ha una struttura geometrica precisa che opera simultaneamente su tre livelli distinti ma collegati.

Al livello più fondamentale — quello del flusso gradiente riemanniano — la freccia del tempo è definita dalla crescita monotona della fitness media $\bar{f}$ e dalla decrescita monotona della divergenza di Kullback-Leibler $D_{\{KL\}}(p^* \parallel p(t))$. Questa freccia è il contenuto geometrico del teorema fondamentale di Fisher: il sistema si avvicina al suo equilibrio adattativo in modo irreversibile, e la sua posizione nel simpleso si «comprime» verso il massimizzatore della fitness media. Questa freccia esiste sempre, per qualunque condizione iniziale e qualunque fitness, ed è la forma evolutiva della «freccia termodinamica»: l'entropia informazionale relativa $D_{\{KL\}}$ gioca il ruolo dell'entropia termodinamica di Boltzmann, e la sua monotona diminuzione definisce una direzione privilegiata del tempo.

Al livello intermedio — quello del tempo evolutivo geodetico — la freccia del tempo è definita dalla crescita monotona del parametro $\tau(t)$, la lunghezza geodetica percorsa nel simpleso. Questa freccia misura il «progresso evolutivo» nel senso neutrale e assoluto del movimento nello spazio dei possibili stati genotipici: indipendentemente dalla direzione adattativa, dalla selezione, dalla mutazione, qualunque processo che muova la popolazione nel simpleso fa avanzare $\tau(t)$. Il tempo evolutivo geodetico è la misura geometricamente naturale del cambiamento evolutivo accumulato, la grandezza che risolve il problema della mancanza di un'unità universale di misura del tempo evolutivo.

Al livello più profondo — quello della struttura topologica — la freccia del tempo è definita dalla sequenza irreversibile delle transizioni topologiche: una volta che uno spazio evolutivo ha attraversato una transizione a una classe di varietà di tipo topologico superiore (con p_1 diverso, con struttura simplettica, con fibrazione non banale), non può tornare alla classe di tipo inferiore attraverso una deformazione continua del campo selettivo. Questa irreversibilità topologica è la più profonda forma della freccia del tempo evolutivo: non è probabilistica (come la freccia termodinamica), non è basata su un monotono progresso verso l'equilibrio (come la freccia adattativa), ma è assoluta nel senso della topologia algebrica — un fatto discreto sulla struttura dello spazio, non una proprietà della dinamica.

Queste tre frecce non sono identiche, ma nella storia evolutiva della vita sulla Terra si sono allineate in modo tale da produrre la narrativa che percepiamo come la «storia dell'evoluzione»: da molecole semplici a cellule complesse, da cellule a organismi, da organismi a società, da società a culture. La geometria evolutiva non predice il contenuto

specifico di questa storia — non dice che l'occhio o il cervello siano inevitabili — ma predice la sua struttura di possibilità: quali transizioni topologiche sono accessibili, quali tipi di convergenza sono geometricamente necessari, quale regime dinamico si realizzi nella fase attuale del viaggio di ciascuna linea nello spazio delle forme biologiche. Il tempo evolutivo non è il tempo del calendario, e la freccia evolutiva non è la freccia termodinamica; sono strutture geometriche intrinseche allo spazio delle forme biologiche, di cui questa monografia ha tentato di tracciare le coordinate fondamentali.

CAPITOLO IX — Predizioni empiriche e falsificabilità della geometria evolutiva

IX.1 — Il criterio di Popper e la biologia teorica

Uno dei problemi epistemologici ricorrenti nella biologia evolutiva teorica è quello della falsificabilità: in quale misura le teorie evolutive formulano predizioni specifiche, testabili, e potenzialmente falsificabili da dati empirici, piuttosto che essere — come i critici più severi hanno sostenuto — narrazioni retrospettive adattabili a qualunque dato osservato? Il criterio di Karl Popper, nella sua versione più semplice, richiede che una teoria scientifica formuli predizioni che, se false, costringerebbero ad abbandonare o modificare la teoria. Un'ipotesi che sia compatibile con qualunque dato osservabile non è scientificamente informativa, per quanto coerente e elegante.

La geometria evolutiva sviluppata in questa monografia non è immune da questa esigenza. Avere mostrato che la selezione naturale è un flusso gradiente sulla varietà di Shahshahani, che l'epistasi equivale alla curvatura di Riemann, che la sessualità dota lo spazio evolutivo di struttura simplettica, che le transizioni maggiori sono discontinuità topologiche — tutto questo costituisce un impianto teorico matematicamente coerente e concettualmente illuminante; ma la sua rilevanza scientifica dipende dalla capacità di generare predizioni quantitative che i dati empirici possano confermare o smentire.

Le predizioni che articoliamo in questo capitolo sono sette. Ciascuna è formulata in forma di predizione quantitativa — non «le traiettorie evolutive tenderanno verso i picchi adattativi» (che è ovvio e non informativo) ma «la curvatura della traiettoria evolutiva nel piano (locus A, locus B) è proporzionale alla derivata mista seconda della fitness con un coefficiente calcolabile» (che è specifico e falsificabile). Per ciascuna predizione, specifichiamo le quantità da misurare, il tipo di sistema biologico appropriato, il protocollo sperimentale e il risultato atteso con la sua incertezza. L'insieme di queste sette predizioni costituisce il programma empirico della geometria evolutiva — la serie di esperimenti e analisi che potrebbero, in linea di principio, confutare o supportare il framework teorico.

IX.2 — Predizione 1: La deviazione delle traiettorie evolutive replicate è proporzionale alla curvatura epistatica

Enunciato. Per popolazioni replicate che evolvono indipendentemente dallo stesso stato iniziale p_0 nello stesso paesaggio adattativo, la varianza della posizione evolutiva al tempo T — misurata come varianza delle distanze geodetiche di Shahshahani dalla posizione media — cresce nel tempo come:

$$\text{Var}_{\{g^S\}}(p(T)) \approx \varepsilon_0^2 \cdot \cosh^2(\kappa \cdot \|\mathbf{p}\|_{\{g^S\}} \cdot T) \quad (\text{epistasi sinergica, } K_{\{pq\}} = -\kappa^2 < 0)$$

$$\text{Var}_{\{g^S\}}(p(T)) \approx \varepsilon_0^2 \cdot \cos^2(\kappa \cdot \|\mathbf{p}\|_{\{g^S\}} \cdot T) \quad (\text{epistasi antagonista, } K_{\{pq\}} = +\kappa^2 > 0)$$

dove $\kappa = \sqrt{|K_{\{pq\}}|} = \sqrt{|(1/4) \cdot (\partial^2 \bar{\varepsilon} / \partial p \partial q)| \cdot [p(1-p)q(1-q)]}$ è il parametro di curvatura ricavato dalla derivata mista seconda dell'epistasi, e ε_0 è la deviazione iniziale tra repliche. La curvatura κ deve essere misurata indipendentemente attraverso esperimenti di fitness su singoli e doppi mutanti; le traiettorie evolutive devono essere seguite senza input della curvatura misurata.

Sistema sperimentale. Popolazioni di batteri o virus RNA in evoluzione sperimentale con due marcatori genetici indipendenti (due loci selettivi). L'epistasi tra i due loci si misura confrontando la fitness dei singoli mutanti e dei doppi mutanti in competizione: $\varepsilon = f(AB) - f(A) - f(B) + f(\text{wt})$, con la derivata mista seconda approssimata da: $\partial^2 \bar{\varepsilon} / \partial p \partial q \approx \varepsilon(AB) / (\Delta p \cdot \Delta q)$ per variazioni finite $\Delta p, \Delta q$ delle frequenze alleliche.

Protocollo. (i) Creare una popolazione di partenza con frequenze alleliche precise ai due loci, con variabilità genetica controllata. (ii) Misurare la fitness di tutti e quattro i genotipi (wt, A-mut, B-mut, AB-mut) attraverso esperimenti di competizione in batch. (iii) Far evolvere 20–50 repliche indipendenti della popolazione di partenza per un numero di generazioni sufficiente a produrre cambiamenti apprezzabili ma non la fissazione. (iv) Misurare le frequenze alleliche ai due loci in ciascuna replica mediante sequenziamento. (v) Calcolare la distanza geodetica di Shahshahani tra repliche e confrontarla con la predizione dell'equazione di Jacobi con la curvatura misurata al passo (ii).

Controllo. Ripetere con un sistema a due loci senza epistasi misurabile ($\varepsilon \approx 0$) e verificare che la varianza tra repliche cresca linearmente nel tempo (equazione di Jacobi con $K = 0$: $\text{Var} \approx \varepsilon_0^2 \cdot (1 + \kappa^2 T^2) \approx \varepsilon_0^2$ per $K \rightarrow 0$, deviazione lineare).

Risultato atteso. La varianza tra repliche al tempo T dovrebbe seguire la curva predetta dall'equazione di Jacobi con la curvatura calcolata dalla misura di epistasi, con un errore relativo inferiore al 20% — la restante

varianza è attribuibile a effetti di deriva genetica e variazione stocastica non inclusi nel modello deterministico.

IX.3 — Predizione 2: La velocità evolutiva è $\sqrt{\text{Var}}(f)$ nella metrica di Shahshahani

Enunciato. Per una popolazione che evolve sotto selezione direzionale, la velocità istantanea di cambiamento della composizione genotipica misurata nella metrica di Shahshahani è uguale alla radice quadrata della varianza della fitness misurata simultaneamente:

$$\|\dot{p}(t)\|_{\{g^S\}} = \sqrt{\text{Var}}(f)$$

Questa è una predizione esatta, non approssimata, che vale in ogni istante e non soltanto asintoticamente.

Sistema sperimentale. Qualsiasi sistema di evoluzione sperimentale in cui sia possibile misurare simultaneamente le frequenze alleliche e le fitness individuali. I sistemi più adatti sono: (a) popolazioni di virus RNA con sequenziamento profondo ad alta frequenza temporale (ogni ciclo replicativo); (b) popolazioni batteriche con marcatori fluorescenti che permettano il sorting e la misura di fitness in competizione.

Protocollo. (i) Seguire l'evoluzione di una popolazione per T generazioni con campionamento a intervalli regolari. (ii) A ciascun campione, misurare le frequenze alleliche $p(t)$ mediante sequenziamento ad alta profondità (copertura $\geq 1000\times$). (iii) Stimare le fitness individuali f_i dei tipi genomici presenti attraverso esperimenti di competizione o inferenza dalla traiettoria di frequenza. (iv) Calcolare $\|\dot{p}(t)\|_{\{g^S\}} = \sqrt{[\sum_i \dot{p}_i^2 / p_i]}$ numericamente dalla traiettoria campionata e $\text{Var}(f) = \sum_i p_i (f_i - \bar{f})^2$ dalla misura di fitness. (v) Confrontare le due stime punto per punto nel tempo.

Controllo. Misurare $\|\dot{p}(t)\|_{\{g^{\text{euc}}\}}$ nella metrica euclidea e verificare che non sia uguale a $\sqrt{\text{Var}}(f)$: questo confermerebbe che è la metrica di Shahshahani, e non quella euclidea, a essere la metrica naturale. La predizione è che $\|\dot{p}\|_{\{g^S\}} / \|\dot{p}\|_{\{g^{\text{euc}}\}} = \sqrt{[\sum_i p_i]} / \sqrt{[\sum_i \dot{p}_i^2 / p_i] \cdot \sum_i p_i} \neq 1$ sistematicamente, con gli alleli rari che contribuiscono in modo sproporzionatamente grande alla metrica di Shahshahani rispetto a quella euclidea.

Risultato atteso. La correlazione tra $\|\dot{p}(t)\|_{\{g^S\}}$ e $\sqrt{\text{Var}}(f)$ dovrebbe essere $r > 0,95$ per popolazioni sufficientemente grandi ($N > 10^5$) in cui la deriva genetica è trascurabile rispetto alla selezione. La correlazione tra $\|\dot{p}(t)\|_{\{g^{\text{euc}}\}}$ e $\sqrt{\text{Var}}(f)$ dovrebbe essere sistematicamente inferiore — in particolare, quando alleli rari sono in forte selezione, la metrica euclidea dovrebbe sottostimare la velocità evolutiva rispetto alla metrica di Shahshahani, mentre la metrica di Shahshahani dovrebbe essere precisa.

IX.4 — Predizione 3: La distanza geodetica di Shahshahani predice la difficoltà evolutiva

Enunciato. La distanza geodetica di Shahshahani $d_S(p_0, p^*)$ tra lo stato evolutivo iniziale p_0 e l'equilibrio adattativo p^* è proporzionale al numero di generazioni necessario per raggiungere p^* attraverso la selezione naturale, con un coefficiente di proporzionalità determinato dalla fitness media lungo il percorso:

$$T_{\text{fissazione}} \approx d_S(p_0, p^*) / \sqrt{\langle \text{Var}(f) \rangle_T}$$

dove $\langle \text{Var}(f) \rangle_T$ è la media temporale della varianza della fitness lungo la traiettoria.

La distanza euclidea $d_{\text{euc}}(p_0, p^*) = \|p^* - p_0\|$ non predice $T_{\text{fissazione}}$ con la stessa accuratezza, a causa del pesaggio differenziale degli alleli rari nella metrica di Shahshahani.

Sistema sperimentale. Popolazioni di *Saccharomyces cerevisiae* in evoluzione verso la resistenza a concentrazioni crescenti di un antibiotico o di un inibitore, dove i genotipi di partenza e di arrivo sono noti e le frequenze alleliche si possono seguire.

Protocollo. (i) Per 10–20 diversi mutanti bersaglio con frequenze iniziali variabili (p_0 da 10^{-5} a 10^{-1}), misurare il vantaggio selettivo $s = f_{\text{mut}} - f_{\text{wt}}$. (ii) Calcolare $d_S(p_0, p^*) = 2 \arccos(\sqrt{p_0 \cdot p^*} + \sqrt{(1-p_0)(1-p^*)})$ usando la formula geodetica della sfera di Shahshahani. (iii) Misurare sperimentalmente il numero di generazioni T_{fiss} necessario per raggiungere $p^* = 0,95$ (soglia di quasi-fissazione). (iv) Confrontare T_{fiss} con $d_S(p_0, p^*)/\sqrt{\text{Var}}$ e con $d_{\text{euc}}(p_0, p^*)/\sqrt{\text{Var}}$.

Risultato atteso. La correlazione R^2 tra T_{fiss} e $d_S/\sqrt{\text{Var}}$ dovrebbe essere superiore a quella tra T_{fiss} e $d_{\text{euc}}/\sqrt{\text{Var}}$. La differenza dovrebbe essere particolarmente marcata per mutanti che partono da frequenza molto bassa ($p_0 < 10^{-3}$), dove la metrica di Shahshahani assegna distanza molto maggiore di quella euclidea ($d_S \approx 2\sqrt{2} \cdot \arcsin(\sqrt{p_0}) \rightarrow 2\sqrt{2} \cdot \sqrt{p_0}$ per $p_0 \rightarrow 0$, mentre $d_{\text{euc}} \rightarrow p_0$). Il coefficiente di correlazione parziale tra T_{fiss} e d_S al netto di d_{euc} dovrebbe essere significativamente positivo ($p < 0,01$); quello tra T_{fiss} e d_{euc} al netto di d_S dovrebbe essere non significativo.

IX.5 — Predizione 4: La compensazione epistatica segue il criterio geometrico $\sqrt{|K_{\text{pq}}|} \cdot \ell_{\text{valle}} < \pi$

Enunciato. La probabilità che una mutazione deleteria di effetto individuale $-s_1$ sia compensata da una seconda mutazione di effetto individuale $-s_2$ con epistasi sinergica ε tra le due — cioè la probabilità che il doppio mutante abbia fitness $f(\text{AB}) = f(\text{wt}) - s_1 - s_2 + \varepsilon > f(\text{wt}) -$

s_1 — dipende dalla curvatura del paesaggio adattativo nel piano misto secondo il criterio geometrico:

$$P_{\{\text{compensazione}\}} \approx \Theta(\pi - \sqrt{|K_{\{pq\}}|} \cdot \ell_{\{\text{valle}\}})$$

dove Θ è la funzione gradino di Heaviside, $\sqrt{|K_{\{pq\}}|} = \sqrt{[(\varepsilon/(4 \cdot s_1 \cdot s_2)) \cdot s_1 \cdot s_2]}$ è la curvatura sezionale nel piano misto, $\ell_{\{\text{valle}\}} = d_S(p_{\{\text{partenza}\}}, p_{\{\text{AB}\}})$ è la distanza geodetica dalla situazione iniziale al doppio mutante, e il criterio $\sqrt{|K_{\{pq\}}|} \cdot \ell_{\{\text{valle}\}} < \pi$ è la condizione geometrica per l'accessibilità evolutiva della compensazione.

Sistema sperimentale. Mutagenesi a singolo sito su proteine di interesse (beta-lattamase, proteine di fluorescenza, proteine ribosomiali) per cui sia disponibile un ampio dataset di misure di fitness per singoli mutanti e doppi mutanti — come i dataset di deep mutational scanning (DMS) di Bloom, Fowler e collaboratori.

Protocollo. (i) Dal dataset di DMS, selezionare coppie di mutazioni con effetti individuali negativi ($s_1 > 0$, $s_2 > 0$) e misura di epistasi $\varepsilon = f(AB) - f(A) - f(B) + f(\text{wt})$. (ii) Classificare le coppie come «compensate» ($f(AB) > f(\text{wt}) - \max(s_1, s_2)$, cioè il doppio mutante è almeno altrettanto fit del singolo mutante migliore) o «non compensate». (iii) Calcolare $\sqrt{|K_{\{pq\}}|} \cdot \ell_{\{\text{valle}\}}$ per ciascuna coppia usando le formule del Capitolo V. (iv) Verificare che la frazione di coppie compensate sia significativamente più alta tra le coppie con $\sqrt{|K_{\{pq\}}|} \cdot \ell_{\{\text{valle}\}} < \pi$ che tra quelle con $\sqrt{|K_{\{pq\}}|} \cdot \ell_{\{\text{valle}\}} > \pi$.

Risultato atteso. Il criterio geometrico $\sqrt{|K_{\{pq\}}|} \cdot \ell_{\{\text{valle}\}} < \pi$ dovrebbe predire la compensazione epistatica con accuratezza (AUC della curva ROC) significativamente superiore al criterio basato solo sul segno di ε o solo sul valore assoluto di ε . In particolare, coppie con $\varepsilon > 0$ ma $\sqrt{|K_{\{pq\}}|} \cdot \ell_{\{\text{valle}\}} > \pi$ — cioè con epistasi sinergica ma geometricamente inaccessibili — non dovrebbero essere osservate come compensazioni nelle popolazioni in evoluzione sperimentale, mentre coppie con $\varepsilon > 0$ e $\sqrt{|K_{\{pq\}}|} \cdot \ell_{\{\text{valle}\}} < \pi$ dovrebbero mostrarsi come percorsi evolutivi preferenziali nelle traiettorie di adattamento.

IX.6 — Predizione 5: La struttura simplettica predice la risposta alla selezione in organismi sessuati

Enunciato. In un organismo sessuale con ricombinazione, la risposta evolutiva di un carattere quantitativo z alla selezione dipende non solo dal gradiente selettivo $\beta = \partial \log f / \partial \mu$ e dalla matrice G di varianza-covarianza genetica (come predice l'equazione di Lande $d\mu/dt = G\beta$), ma anche dalla struttura simplettica dello spazio dei genotipi parentali. In particolare, la componente della risposta evolutiva che varia di ciclo in ciclo a causa del rimescolamento simplettico della ricombinazione è:

$$\Delta\mu_{\{\text{simplettico}\}}(T) = \omega_{\text{T}}^{\wedge}\{z\} \cdot \text{Vol}_{\omega}(U_z)$$

dove $\omega_{\text{T}}^{\wedge}\{z\}$ è la 2-forma simplettica valutata sulla coppia di direzioni evolutive (locus A che porta z, locus B che interagisce con il locus A), e $\text{Vol}_{\omega}(U_z)$ è il volume simplettico del dominio di variabilità genotipica rilevante per il carattere z. Questa componente è assente negli organismi asessuati.

Sistema sperimentale. Popolazioni di *Arabidopsis thaliana* o *Drosophila melanogaster* in selezione artificiale su caratteri quantitativi (peso corporeo, tempo di sviluppo, lunghezza dell'ala) con confronto tra linee a riproduzione sessuale e linee rese artificialmente clonali (apomittiche).

Protocollo. (i) Selezionare artificialmente in direzione positiva e negativa per un carattere z per 10–20 generazioni in entrambe le linee (sessuata e clonale). (ii) Misurare la risposta alla selezione (cambiamento nella media del carattere per generazione) in entrambe le linee. (iii) Stimare la matrice G attraverso analisi di famiglie di mezzi-fratelli in ciascuna linea. (iv) Confrontare la risposta osservata con la predizione dell'equazione di Lande $\Delta\mu = G\beta$ in entrambe le linee. (v) La differenza sistematica tra la risposta della linea sessuale e quella della linea clonale, dopo aver controllato per G e β , è la stima di $\Delta\mu_{\{\text{simplettico}\}}$.

Risultato atteso. Le linee sessuate dovrebbero mostrare una risposta alla selezione più rapida e meno dipendente dalla struttura iniziale della matrice G rispetto alle linee clonali, perché la ricombinazione genera continuamente nuove combinazioni genotipiche che permettono alla selezione di accedere a regioni dello spazio fenotipico non raggiungibili dalla selezione clonale. Il rapporto tra la risposta della linea sessuale e quella clonale, normalizzato per G e β , dovrebbe essere > 1 e correlato con la stima di $\text{Vol}_{\omega}(U_z)$ (calcolabile dalla struttura genetica della variabilità iniziale del carattere z).

IX.7 — Predizione 6: L'irreversibilità delle transizioni evolutive maggiori è misurabile come discontinuità degli invarianti topologici

Enunciato. Le linee evolutive che hanno attraversato una transizione evolutiva maggiore — in particolare la transizione alla multicellularità in sistemi modello — mostrano una discontinuità negli invarianti topologici del loro spazio evolutivo che è misurabile attraverso la struttura della matrice di varianza-covarianza fenotipica tra tratti di sviluppo. La firma topologica della transizione è la comparsa di covarianze fenotipiche non nulle tra tratti appartenenti a diversi tipi cellulari, covarianze che riflettono il fibrato non banale dello spazio evolutivo multicellulare.

Sistema sperimentale. Evoluzione sperimentale di *Chlamydomonas reinhardtii* verso la multicellularità — un sistema sviluppato da Matt Herron e colleghi, in cui singole cellule algali vengono selezionate per resistere alla predazione da parte di *Brachionus calyciflorus* e in poche centinaia di generazioni formano aggregati multicellulari rudimentali.

Protocollo. (i) Misurare la matrice di varianza-covarianza fenotipica P tra tratti morfologici (dimensione cellulare, forma, posizione nell'aggregato, tasso di divisione) nelle linee unicellulari ancestrali e nelle linee multicellulari derivate. (ii) Calcolare il numero di componenti principali di P che spiegano il 95% della varianza totale — una misura indiretta della dimensionalità effettiva dello spazio fenotipico. (iii) Verificare se la struttura di P nelle linee multicellulari mostra covarianze tra tratti di «tipo cellulare diverso» (tratti che nelle linee ancestrali erano indipendenti) che riflettano la struttura fibrata del nuovo spazio evolutivo. (iv) Confrontare la struttura di P con le predizioni del modello di fibrato: nelle linee ancestrali, P dovrebbe essere approssimativamente diagonale nel sistema di coordinate dei tratti unicellulari; nelle linee multicellulari, P dovrebbe avere una struttura a blocchi corrispondente alla gerarchia unicellulare-multicellulare.

Risultato atteso. Le linee multicellulari derivate dovrebbero mostrare una matrice P con struttura a blocchi significativamente diversa da quella diagonale delle linee ancestrali, con covarianze inter-tipo-cellulare non trascurabili. La struttura di questi blocchi dovrebbe riflettere la struttura della fibrazione — la forma in cui il piano corporeo dell'aggregato è determinato dalle frequenze dei tipi cellulari. Un test formale usando la decomposizione in componenti principali dovrebbe mostrare che il numero di componenti principali significative è maggiore nelle linee multicellulari che in quelle unicellulari, consistentemente con la maggiore dimensionalità dello spazio fenotipico del fibrato multicellulare rispetto al simpleso unicellulare.

IX.8 — Predizione 7: Il numero di Shahshahani è correlato con il grado di punteggiatura nel registro fossile

Enunciato. La distribuzione del numero di Shahshahani $Sh = \sqrt{(N \cdot \text{Var}(f) / (n-1))}$ — stimabile indirettamente dalle filogenesi molecolari come varianza nel rapporto dN/dS tra rami della filogenia — dovrebbe essere correlata con il grado di punteggiatura morfologica rilevato nel registro fossile. Linee con distribuzione di Sh altamente intermittente (valori alti durante episodi di speciazione, valori bassi durante la stasi) dovrebbero mostrare un pattern di discontinuità morfologica nel record fossile, mentre linee con distribuzione di Sh approssimativamente costante dovrebbero mostrare gradualismo morfologico.

Sistema sperimentale. La correlazione tra misure molecolari di eterogeneità del tasso evolutivo (indice κ della distribuzione gamma del

tasso di sostituzione, varianza di dN/dS tra rami filogenetici) e misure paleontologiche di punteggiatura morfologica (discontinuità morfologiche nel record fossile, valutate con metodi quantitativi come l'analisi di gap evolutivi di Hunt 2007).

Protocollo. (i) Selezionare 30–50 clade con buona copertura sia molecolare (filogenesi con almeno 20 taxa) sia paleontologica (record fossile con almeno 5 morfologicamente identificabili strati temporali). (ii) Per ciascun clade, stimare la varianza del tasso di sostituzione tra rami della filogenia come proxy della varianza di Sh — usano la distribuzione gamma del rate variation (parametro α della distribuzione delle categorie di tasso). (iii) Per ciascun clade, calcolare l'indice di punteggiatura di Hunt — la proporzione della varianza morfologica tra strati temporali spiegabile dalla stasi evolutiva versus il cambiamento direzionale. (iv) Testare la correlazione tra $1/\alpha$ (alta varianza del tasso molecolare = alta intermittenza di Sh) e l'indice di punteggiatura (basso α = alta punteggiatura).

Risultato atteso. La correlazione tra $1/\alpha$ e l'indice di punteggiatura di Hunt dovrebbe essere positiva e significativa ($Q > 0,4$, $p < 0,01$) dopo controllo per la dimensione corporea del taxon (correlata con il numero di generazioni per anno) e per il regime ecologico (habitat aperto vs chiuso, predazione alta vs bassa). La correlazione dovrebbe essere più forte per caratteri morfologici noti per essere sotto selezione direzionale (dimensione, forma del dente) che per caratteri neutrali, consistentemente con il fatto che il numero di Shahshahani misura la varianza della fitness selettiva, non la varianza del tasso neutro.

IX.9 — Programma di verifica comparativa: la bussola empirica della geometria evolutiva

Le sette predizioni articolate nelle sezioni precedenti formano un programma di verifica coerente ma non ridondante: ciascuna testa un aspetto diverso del framework geometrico, e la loro falsificazione congiunta o il loro supporto empirico converge su conclusioni più robuste di quelle che ciascuna singola predizione potrebbe offrire.

Le predizioni possono essere raggruppate in tre classi secondo il livello al quale testano il framework:

Le predizioni 1–3 testano la struttura metrica di base — la metrica di Shahshahani come la metrica corretta per lo spazio evolutivo. La Predizione 1 verifica che la curvatura geodetica predice la divergenza tra repliche; la Predizione 2 verifica l'identità $\|p\|_{\{g^S\}} = \sqrt{\text{Var}(f)}$; la Predizione 3 verifica che d_S è il predittore corretto del tempo di fissazione. Se anche solo una di queste tre predizioni fosse falsificata in modo robusto e riproducibile, sarebbe necessario modificare la struttura metrica proposta — suggerendo che la metrica di Shahshahani non è quella giusta, o che lo è soltanto in un regime limitato.

La Predizione 4 testa la teoria della curvatura e le sue conseguenze per la compensazione epistatica. Questa è la predizione più direttamente legata al Capitolo V e la più originale rispetto alla letteratura esistente: il criterio $\sqrt{|K_{pq}|} \cdot \ell_{\text{valle}} < \pi$ per la compensazione epistatica non è stato formulato altrove ed è genuinamente nuovo. La sua falsificazione — se le compensazioni epistatiche non seguissero il criterio geometrico ma dipendessero da altri fattori — implicherebbe che la curvatura, per quanto quantitativamente corretta come misura dell'epistasi, non ha le conseguenze dinamiche che l'equazione di Jacobi predice.

La Predizione 5 testa la struttura simplettica del Capitolo VI. Questa è la predizione che richiede i sistemi sperimentali più elaborati — il confronto tra linee sessuate e clonali in sistemi con controllo genetico della riproduzione — ma è anche la più potente: se la componente simplettica della risposta evolutiva non fosse misurabile, l'intera struttura del Capitolo VI rimarrebbe un edificio matematicamente elegante ma biologicamente privo di contenuto.

Le Predizioni 6 e 7 testano rispettivamente le discontinuità topologiche del Capitolo VII e la struttura del tempo evolutivo del Capitolo VIII. La Predizione 6 è la più direttamente collegabile a un sistema sperimentale esistente — l'evoluzione della multicellularità in *Chlamydomonas* — e la più accessibile nel breve termine. La Predizione 7 è la più ambiziosa, richiedendo la correlazione di dati molecolari e paleontologici su decine di clade, ma è anche la più generale, potendo in linea di principio falsificare o supportare l'intera concettualizzazione del tempo evolutivo come parametro geodetico.

Il programma non è sequenziale: tutte e sette le predizioni possono essere testate in parallelo da laboratori diversi con competenze diverse. La loro falsificabilità è indipendente — la falsificazione di una non implica necessariamente la falsificazione delle altre — e il loro supporto convergente costituirebbe un'evidenza cumulativa per il framework geometrico globale che nessuna singola predizione, per quanto precisa, potrebbe offrire da sola.

IX.10 — Limiti del framework e questioni aperte

Un'onestà intellettuale che la geometria evolutiva deve a se stessa richiede di enumerare esplicitamente i limiti del framework e le questioni che rimangono aperte, distinguendo tra le idealizzazioni computazionalmente necessarie ma biologicamente reversibili e le lacune concettuali che potrebbero richiedere modifiche più profonde del framework.

Il problema delle dimensioni. Tutti i calcoli espliciti di questo testo sono stati condotti per sistemi di dimensione piccola — pochi alleli, pochi loci. I genomi reali hanno dell'ordine di 10^6 siti polimorfici in una popolazione batterica e 10^7 – 10^8 in un eucariote. Lo spazio evolutivo ha quindi dimensione enorme, e la curvatura del tensore di Riemann è un

oggetto con $O(n^4)$ componenti — fisicamente inaccessibile per $n \approx 10^8$. La soluzione pratica è lavorare nello spazio dei caratteri quantitativi piuttosto che delle frequenze alleliche — con n caratteri molto inferiore a n alleli — ma questo introduce approssimazioni (linearizzazioni, assunzione di gaussianità) il cui regime di validità non è sempre chiaro.

Il problema della deriva genetica. Il framework è deterministico: descrive il flusso evolutivo come un campo vettoriale sul simpleso, ignorando le fluttuazioni stocastiche dovute alla deriva genetica nelle popolazioni finite. Nei regimi in cui la deriva è rilevante — $N \cdot \text{Var}(f) \ll 1$ — il trattamento deterministico non è una buona approssimazione e il framework necessita di essere esteso a una geometria stocastica sulle varietà riemanniane. Le equazioni di Fokker-Planck su varietà riemanniane sono note in matematica ma poco esplorate nel contesto specifico della genetica delle popolazioni con la metrica di Shahshahani. Questa è un'area di sviluppo teorico con potenziale biologico significativo.

Il problema delle fitness dipendenti dalla frequenza. Abbiamo analizzato in modo approfondito il caso di fitness costanti e accennato al caso di fitness dipendenti dalla frequenza attraverso la decomposizione di Helmholtz del Capitolo III. Ma i sistemi biologici reali hanno quasi sempre fitness che dipendono sia dalla frequenza sia dalla densità, e spesso in modo non stazionario (ambienti fluttuanti, cambiamenti climatici, coevoluzione). Il framework dei flussi gradiente su una varietà con metrica fissa non si applica direttamente quando la metrica stessa cambia nel tempo — come avviene quando la fitness dipende dalla frequenza e il paesaggio adattativo si deforma con il movimento della popolazione. Una teoria geometrica completa dell'evoluzione in ambienti variabili richiederebbe il formalismo dei fibrati con connessioni variabili nel tempo, un territorio matematicamente ricco ma ancora poco esplorato biologicamente.

Il problema del livello di selezione. Il framework è stato formulato principalmente al livello della genetica delle popolazioni — lo spazio delle frequenze alleliche. Come discusso nel Capitolo IV, la struttura si estende al livello dei caratteri quantitativi attraverso l'equazione di Lande. Ma un trattamento geometrico unificato che includa simultaneamente selezione a livello di geni, individui, gruppi e specie — i diversi livelli della selezione multilivello — richiederebbe una struttura di fibrati annidati la cui geometria riemanniana è molto più complessa di quella qui sviluppata. Questo rimane uno dei programmi di ricerca più ambiziosi e potenzialmente più fecondi che il framework geometrico apre.

Queste limitazioni non inficiano la validità del framework nel suo dominio di applicabilità — popolazioni grandi, pochi loci, fitness costanti o quasi costanti, evoluzione deterministica — ma ne delimitano l'ambito e suggeriscono le direzioni in cui il programma di ricerca deve

essere esteso per diventare una teoria genuinamente generale dell'evoluzione biologica.

Version:1.0 StartHTML:0000000156 EndHTML:0000054776
StartFragment:0000000469 EndFragment:0000054768

Il limite deterministico e la geometria stocastica

Il problema della deriva genetica nel framework geometrico.

Il framework sviluppato in questa monografia è interamente deterministico: descrive l'evoluzione di una popolazione di dimensione infinita soggetta esclusivamente alla selezione. Nelle popolazioni finite di dimensione N , la deriva genetica introduce fluttuazioni stocastiche attorno alle traiettorie deterministiche del flusso gradiente. Il regime di validità del trattamento deterministico è governato dal numero adimensionale $N \cdot s$ (prodotto della dimensione di popolazione per il vantaggio selettivo), con la selezione deterministica dominante quando $N \cdot s \gg 1$ e la deriva stocastica dominante quando $N \cdot s \ll 1$.

La diffusione di Wright-Fisher sulla varietà di Shahshahani. Il processo stocastico che governa la deriva genetica in una popolazione di dimensione N è il processo di Wright-Fisher, il cui limite di diffusione produce un'equazione di Fokker-Planck per la densità di probabilità $\varrho(p, t)$ sullo spazio delle frequenze alleliche. Nella metrica di Shahshahani, questa equazione assume una forma geometricamente naturale. Per un singolo locus biallelico ($p \in (0,1)$), il generatore del processo di Wright-Fisher è:

$$L[f](p) = p(1-p)/(2N) \cdot \partial^2 f / \partial p^2 + p(1-p)(f_1 - f_2) \cdot \partial f / \partial p.$$

Il primo termine è il termine di diffusione (deriva genetica, ampiezza $\propto 1/N$), il secondo è il termine di trasporto (selezione, già riconoscibile come il campo vettoriale della dinamica replicatrice). Riscrivendo in termini della metrica di Shahshahani $g_S = dp^2/[p(1-p)]$, la distanza geodetica infinitesima è $ds^2 = dp^2/[p(1-p)]$, e il laplaciano di Beltrami-Laplace associato alla metrica g_S è:

$$\Delta_{\{g_S\}} f = [p(1-p)]^{1/2} \cdot \partial / \partial p ([p(1-p)]^{1/2} \cdot \partial f / \partial p) \cdot (p(1-p)) / p(1-p)$$

che, nel caso n -dimensionale, si scrive compattamente come il laplaciano riemanniano della varietà di Shahshahani. L'equazione di Fokker-Planck riemanniana per la densità di probabilità $\varrho(p, t)$ è:

$$\partial \varrho / \partial t = (1/(4N)) \Delta_{\{g_S\}} \varrho - \nabla_{\{g_S\}} \cdot (\varrho \cdot \text{grad}_{\{g_S\}} f),$$

dove il primo termine è la diffusione riemanniana con coefficiente $1/(4N)$ (proporzionale all'inverso della dimensione di popolazione)

e il secondo termine è la divergenza riemanniana del flusso gradiente pesato per la densità — il termine di trasporto selettivo. Questa forma è il contenuto preciso dell'affermazione che "il framework deterministico è la selezione senza la diffusione riemanniana".

Regime di validità e correzioni perturbative. Per $N \cdot \text{Var}_p(f) \gg 1$, il termine di diffusione è trascurabile e si recupera il flusso gradiente deterministico $q(p,t) \rightarrow \delta(p - p(t))$ (distribuzione delta concentrata sulla traiettoria del flusso gradiente). Le correzioni al primo ordine in $1/(N \cdot \text{Var}_p(f))$ producono uno "spreading" gaussiano attorno alla traiettoria deterministica con varianza:

$$\text{Var}_{\{g_S\}}(\delta p(t)) \approx (1/(2N)) \cdot \int_0^t ds \cdot \exp[2 \int_s^t (2\text{Var}_p(f)(\tau)) d\tau].$$

Questo integrale esprime il fatto che lo spreading cumulato è proporzionale a $1/N$ (fattore di deriva) e dipende dall'intera storia della varianza della fitness — un risultato coerente con la struttura autolimitante del teorema fondamentale di Fisher. Nei regimi di alta varianza (evoluzione rapida), le fluttuazioni sono ampliate; nei regimi di bassa varianza (vicino ai punti fissi), le fluttuazioni accumulano più lentamente ma la probabilità di estinzione degli alleli rari cresce.

Il problema della frontiera e l'assorbimento. La proprietà geometrica che la frontiera del simpleso è a distanza infinita nella metrica di Shahshahani (§II.7) ha una controparte stocastica precisa: il processo di Wright-Fisher è un processo di diffusione con *assorbimento alla frontiera* (estinzione degli alleli). Nella metrica di Shahshahani, il "costo" per raggiungere la frontiera è finito nel tempo (la deriva stocastica porta gli alleli rari all'estinzione in tempo finito $O(N)$ generazioni), ma la distanza geodetica deterministicamente percorsa fino all'assorbimento è infinita. Questa è la precisa corrispondenza geometrica tra l'irreversibilità dell'estinzione allelica e la proprietà metrica della frontiera.

Agenda per l'estensione stocastica. Il programma di ricerca per la geometria stocastica dell'evoluzione include: (a) la soluzione esatta dell'equazione di Fokker-Planck riemanniana su $\Delta_{\{n-1\}}$ con la metrica di Shahshahani per fitness semplici (lineari in p), possibilmente attraverso la trasformazione sferica (§II.5) che riduce la metrica alla metrica sferica round; (b) la teoria delle funzioni di Green del laplaciano di Beltrami-Laplace su $\Delta_{\{n-1\}}$, che fornisce la probabilità di transizione stocastica tra stati evolutivi in tempo T ; (c) il calcolo del tempo di assorbimento medio all'estinzione come funzione della distanza geodetica iniziale dalla frontiera e del coefficiente di diffusione $1/(2N)$; (d) la teoria delle fluttuazioni critiche vicino alle transizioni evolutive maggiori,

dove ci si attende una divergenza della lunghezza di correlazione analoga a quella delle transizioni di fase. I risultati di Karlin e Taylor (1981) per le diffusioni unidimensionali forniscono il punto di partenza per l'estensione multi-dimensionale, mentre la teoria delle diffusioni su varietà riemanniane di Hsu (2002) fornisce il fondamento matematico rigoroso. □

CAPITOLO X — Necessità geometrica e contingenza darwiniana: verso una filosofia dell'evoluzione

X.1 — Il problema della necessità in biologia evolutiva

La filosofia dell'evoluzione si è costruita storicamente attorno a due poli che si presentano come irriducibilmente antagonisti: da un lato la necessità, nella forma dell'adattamento come risposta inevitabile alle pressioni selettive, nella convergenza evolutiva come indice di soluzioni oggettivamente ottimali, nel progresso evolutivo verso forme di organizzazione sempre più complesse; dall'altro la contingenza, nella forma dell'irripetibilità degli eventi storici, nella dipendenza del destino evolutivo delle linee dalle loro condizioni iniziali casuali, nell'assenza di un telos o di una direzione privilegiata nell'evoluzione. Darwin stesso oscillava tra i due poli — la sua teoria è formalizzata come un meccanismo necessario (la selezione naturale produce inevitabilmente adattamento) ma applicata a una storia ritenuta contingente (le specie che esistono oggi sono il prodotto di una catena irripetibile di eventi storici).

Il dibattito filosofico novecentesco ha affinato questa tensione senza risolverla. François Jacob nella famosa conferenza del 1977 («Evolution and Tinkering») sosteneva che l'evoluzione non è un ingegnere che costruisce ab initio secondo un piano ottimale, ma un bricoleur che rimette insieme in nuove combinazioni pezzi già esistenti — un processo di improvvisazione vincolata dalla storia, non di ottimizzazione verso un fine. Ernst Mayr insisteva sulla natura storica e contingente della biologia evolutiva, distinguendola dalle scienze «nomologiche» come la fisica per l'assenza di leggi universali e per la centralità degli eventi storici particolari. Gould portava la contingenza al centro dell'interpretazione della paleontologia, sostenendo che la diversità morfologica del Cambriano era maggiore di quella attuale non per una freccia del progresso ma per una selezione stocastica tra esperimenti morfologici, molti dei quali furono eliminati per fortuna piuttosto che per difetto adattativo.

Simon Conway Morris e i suoi alleati — Christian de Duve, Robert Hazen, il Simon Conway Morris maturo del libro del 2003 — rispondevano con la convergenza evolutiva come argomento empirico: il fatto che soluzioni biologiche simili appaiano indipendentemente in linee

molto distanti non può essere spiegato dalla sola contingenza, ma indica che lo spazio delle forme biologiche funzionalmente efficaci è molto più ristretto di quanto la casualità produrrebbe, e che la selezione conduce sistematicamente verso un numero limitato di picchi adattativi — occhio, ala, cervello, ecolocazione, fotosintesi — indipendentemente dal percorso storico. L'universo biologico non è infinitamente contingente ma topologicamente ristretto, nel senso qualitativo se non ancora in quello tecnico.

Il framework geometrico sviluppato in questa monografia non risolve questo dibattito nel senso di dare ragione a uno dei contendenti e torto all'altro. Esso piuttosto lo dissolve, mostrando che la domanda «l'evoluzione è necessaria o contingente?» è mal posta — perché confonde tre tipi di necessità che operano a livelli distinti e non interferiscono tra loro. La chiarificazione di questa triplice struttura è il compito di questo capitolo conclusivo.

X.2 — Tre tipi di necessità: logica, causale, geometrica

La distinzione fondamentale che la geometria evolutiva impone al dibattito è quella tra necessità logica, necessità causale e necessità geometrica.

La necessità logica è la necessità delle proposizioni matematiche: «se i lati di un triangolo rettangolo sono a e b e l'ipotenusa è c , allora $a^2 + b^2 = c^2$ » è necessariamente vero in qualunque mondo in cui valga la geometria euclidea, indipendentemente da qualunque contingenza fisica o biologica. Le proposizioni dimostrate in questa monografia — che la selezione con fitness costanti è il flusso gradiente di F nella metrica di Shahshahani, che la velocità evolutiva è uguale alla radice della varianza della fitness, che la curvatura sezionale nel piano misto è proporzionale alla derivata mista seconda dell'epistasi — hanno questa forma: sono necessariamente vere date le definizioni operative di selezione naturale, frequenza allelica, fitness e metrica di Shahshahani. Non c'è nulla di sorprendente o di empiricamente informativo in questa necessità: è la necessità delle conseguenze logiche date le premesse, la stessa necessità che ha il teorema di Pitagora nel piano euclideo.

La necessità causale è la necessità dei sistemi fisici deterministici: dato lo stato iniziale di un sistema e le leggi fisiche che lo governano, l'evoluzione successiva del sistema è univocamente determinata. Nella biologia evolutiva, la necessità causale è quella dell'evoluzione deterministica della composizione genetica di una popolazione di dimensione infinita sotto selezione con fitness date: date le frequenze iniziali e le fitness, la traiettoria evolutiva è univocamente determinata dalle equazioni della dinamica replicatrice. Questa è necessità causale ma non logica: è necessaria perché il sistema obbedisce a leggi causali deterministe, non perché sia una conseguenza logica di definizioni. Può essere «contingente» nel senso che le condizioni iniziali (le frequenze

allelliche iniziali, le fitness degli alleli in un dato ambiente) sono contingenti — determinate dalla storia geologica, ecologica e genetica anteriore — anche se data quella contingenza l'evoluzione successiva è determinata.

La necessità geometrica è il tipo nuovo introdotto dalla geometria evolutiva: la necessità che scaturisce dalla struttura dello spazio in cui l'evoluzione si svolge. Essa non è la necessità delle conclusioni logiche né quella dei sistemi causali deterministici, ma la necessità delle caratteristiche topologiche e metriche dello spazio evolutivo che tutti i sistemi biologici devono abitare, indipendentemente dalle loro condizioni iniziali specifiche. Questa necessità è condizionale: «qualunque sistema che abiti uno spazio evolutivo con curvatura sezionale positiva nel piano (A, B) vedrà le proprie traiettorie convergere verso gli stessi attrattori». La convergenza è necessaria — non può non avvenire per un sistema in quel regime geometrico — ma l'avere un dato sistema quell'epistasi antagonista specifica è contingente (dipende dalla storia della sequenza genica, dall'ambiente selettivo, dalla deriva stocastica della popolazione). La struttura dell'argomentazione è: la contingenza determina in quale regione dello spazio evolutivo un sistema si trova; la geometria di quella regione determina come si muoverà in quella regione.

La distinzione tra i tre tipi di necessità permette di formulare con precisione in che senso la geometria evolutiva «spiega» la convergenza evolutiva di Conway Morris senza eliminare la contingenza di Gould.

X.3 — La convergenza come attrazione geometrica

La convergenza evolutiva — il fatto che strutture biologiche simili appaiono indipendentemente in linee filogeneticamente molto distanti — è l'argomento empirico più potente in favore di un certo grado di «necessità» nell'evoluzione. Gli esempi classici sono abbondanti e variegati: l'occhio a camera compare nei vertebrati e nei cefalopodi; le ali in quattro gruppi indipendenti di vertebrati (pterosauri, uccelli, pipistrelli) e negli insetti; il corpo fusiforme idrodinamico negli ittosauri mesozoici, nei delfini, nei tonni e negli squali; la fotosintesi ossigenica in almeno tre linee batteriche indipendenti; la capacità di ecolocazione nei chiroteri e nei cetacei odontoceti; la cheratina nelle corna delle giraffe e negli artigli degli uccelli; i veleni derivati dai medesimi scaffolding proteici in serpenti, ragni, anfibi e pesci.

Nella geometria evolutiva, la convergenza è un fenomeno di attrazione geometrica piuttosto che di selezione del «design ottimale». Quando la curvatura sezionale dello spazio evolutivo in una certa regione è positiva — quando l'epistasi antagonista è prevalente, quando la struttura del paesaggio adattativo ha curvatura sferica locale — le geodetiche convergono verso i punti focali della curvatura positiva. Qualunque traiettoria evolutiva che entri in una regione ad alta curvatura positiva è geometricamente «attratta» verso quei punti focali, indipendentemente da

dove provenisse e da quale percorso storico l'abbia portata in quella regione. I punti focali geometrici sono i punti in cui le traiettorie convergono — i «picchi» del paesaggio adattativo nel linguaggio di Wright, ma definiti dalla geometria dello spazio piuttosto che dalla forma della superficie di fitness.

Un esempio concreto è la convergenza verso la struttura dell'occhio a camera nei vertebrati e nei cefalopodi. La struttura dell'occhio a camera — una camera oscura con cristallino trasparente che concentra la luce su una retina di fotorecettori sensibili alla direzione — è il «picco» geometrico nel sottospazio del paesaggio adattativo relativo alla fototraduzione direzionale. La curvatura di questo sottospazio è positiva — le alternative all'occhio a camera (l'occhio composto degli artropodi, l'occhio a specchio dei capesante) sono in regioni geometricamente separate con curvatura diversa, separate dalla topografia del paesaggio. Vertebrati e cefalopodi, in linee evolutive separate da oltre 600 milioni di anni, sono giunti in questa regione ad alta curvatura positiva attraverso percorsi storicamente distinti e contingenti; una volta nella regione, la geometria li ha attirati verso lo stesso picco. La convergenza non è dunque il segno che l'occhio a camera è «la migliore soluzione possibile» per la visione — un'affermazione teleologicamente sospetta — ma che è il punto focale geometrico della regione del paesaggio adattativo in cui si trovavano entrambe le linee.

La predizione geometrica della convergenza è quantitativamente precisa nell'ambito dell'equazione di Jacobi: la scala geodetica su cui due traiettorie convergono verso lo stesso punto è $t^* = \pi / (2\kappa |\dot{\mathbf{p}}| \sqrt{g^S})$, dove $\kappa = \sqrt{K\{pq\}}$ è la radice della curvatura sezionale e $|\dot{\mathbf{p}}| \sqrt{g^S}$ è la velocità evolutiva. Linee con forte curvatura positiva (forte epistasi antagonista) e alta velocità evolutiva (alta varianza della fitness) convergono rapidamente; linee con curvatura bassa o velocità evolutiva bassa convergono lentamente. Questo produce una predizione verificabile: la percentuale di convergenza morfologica tra linee filogenetiche dovrebbe essere correlata con la curvatura media del paesaggio adattativo nella regione morfologica corrispondente — misurabile, in linea di principio, attraverso esperimenti di epistasi su varianti genetiche naturali o artificiali nelle linee studiate.

X.4 — La contingenza come condizione iniziale

La contingenza di Gould — il fatto che riavvolgere il nastro della vita produrrebbe storie evolutive diverse — è interamente compatibile con la necessità geometrica nella formulazione precisa che segue. La geometria dello spazio evolutivo è necessaria (struttura logicamente inevitabile date le proprietà biologiche dei sistemi); i flussi evolutivi all'interno di quella geometria sono necessari (causalmente determinati dalle fitness e dalle frequenze correnti); ma le condizioni iniziali — la composizione genetica di una popolazione in un dato momento, la configurazione dell'ambiente selettivo, la presenza o assenza di specifiche varianti alleliche — sono

contingenti nel senso di dipendere da una storia di eventi particolari che avrebbero potuto essere diversi.

La contingenza delle condizioni iniziali ha tre conseguenze geometricamente distinte. La prima è la contingenza del bacino di attrazione: con condizioni iniziali diverse, la traiettoria evolutiva può finire in un bacino di attrazione diverso — su un picco adattativo locale diverso, separato dal picco globale da una valle che la selezione deterministica non può attraversare. L'evoluzione del Precambriano avrebbe potuto produrre condizioni iniziali diverse per le radiazioni cambrane, e con condizioni iniziali diverse alcune linee avrebbero potuto convergere verso picchi adattativi diversi da quelli che hanno effettivamente raggiunto. Questa è la contingenza dei percorsi paralleli che porta a destinazioni geometricamente equivalenti ma biologicamente diverse.

La seconda conseguenza è la contingenza della velocità: condizioni iniziali diverse producono velocità evolutive diverse (varianze della fitness diverse), il che significa che la stessa distanza geodetica da percorrere viene percorsa in tempi di calendario molto diversi. Una linea che parte da condizioni di alta variabilità genetica arriva al picco molto più rapidamente di una linea geneticamente povera che deve accumulare variazione per mutazione prima di rispondere alla selezione. Il «timing» degli eventi evolutivi — quando nella storia della vita compare l'occhio, l'ala, il cervello — è dunque contingente nel senso che dipende dalla velocità evolutiva, la quale dipende dalle condizioni di variabilità genetica, le quali dipendono dalla storia demografica e mutazionale anteriore.

La terza conseguenza è la contingenza degli attrattori accessibili: la geometria dello spazio evolutivo — i picchi del paesaggio adattativo, la curvatura, le geodetiche — dipende dall'ambiente fisico e biologico in cui l'evoluzione si svolge. Ambienti diversi producono paesaggi adattativi diversi, con picchi in posizioni diverse, curvature diverse, bacini di attrazione di estensione diversa. Se l'evoluzione della vita sulla Terra avesse avuto luogo in un pianeta con diversa composizione chimica, diversa disponibilità di fonti di energia, diversa storia geologica — le strutture biologiche che fungono da attrattori geometrici sarebbero in posizioni diverse nello spazio delle forme biologiche. La convergenza verso l'occhio richiede che la fotonica delle soluzioni acquose sia tale da rendere il cristallino una soluzione efficiente per concentrare la luce; se la fisica dell'acqua fosse diversa, l'attrattore geometrico sarebbe altrove.

In sintesi: la geometria dello spazio evolutivo è necessaria condizionatamente all'ambiente fisico e biologico; il moto nello spazio evolutivo è necessario condizionatamente alle condizioni iniziali e alla geometria; le condizioni iniziali e l'ambiente sono contingenti. La contingenza di Gould e la necessità di Conway Morris sono aspetti di questo sistema tripartito, non proposizioni in contraddizione: Gould ha ragione che le condizioni iniziali sono contingenti; Conway Morris ha

ragione che data la geometria dello spazio e date le condizioni iniziali nel bacino di attrazione di un certo picco, la convergenza è necessaria.

X.5 — L'anti-teleologia strutturale dell'evoluzione geometrica

Un'obiezione filosofica che potrebbe essere sollevata al framework geometrico è che la struttura di flusso gradiente — il fatto che la selezione è il gradiente di f e quindi aumenta monotonamente la fitness media — assomiglia pericolosamente alla teleologia: come se l'evoluzione «mirasse» all'aumento della fitness, come se il processo avesse un fine ($\tau\acute{\epsilon}\lambda\omicron\varsigma$) prescritto nel futuro verso cui le traiettorie convergono. Questa preoccupazione è comprensibile ma si fonda su una confusione tra due strutture logiche: la teleologia nel senso proprio (un fine che causa il processo) e l'ottimalità locale (un principio variazionale che seleziona traiettorie speciali tra quelle cinematicamente ammissibili).

Un flusso gradiente non è teleologico nel senso proprio: non esiste un fine futuro che «attira» la traiettoria verso di sé, non esiste un piano o un progetto che anticipi il risultato. Il flusso gradiente è puramente causale: in ogni punto del simpleso, il vettore di velocità è determinato dal gradiente locale della funzione f in quel punto, cioè dalla struttura locale del paesaggio adattativo nell'intorno infinitesimale della posizione corrente. La popolazione non «sa» dove si trova il picco di f ; non ha accesso a informazioni globali sulla topografia del paesaggio; risponde solo alla pressione selettiva locale, istante per istante. Il fatto che questa risposta locale produca, nel lungo termine, un movimento verso i picchi locali di f è una conseguenza matematica della struttura del flusso gradiente — non il segno di una finalità intrinseca.

La stessa struttura anti-teleologica è presente in fenomeni fisici che nessuno prenderebbe per teleologici: una palla che rotola su un piano inclinato verso il basso non «mira» al fondo; segue il gradiente locale della funzione potenziale gravitazionale, e il movimento verso il fondo è la conseguenza necessaria di questa risposta locale. Un cristallo che si forma da una soluzione sovrassatura non «mira» alla struttura cristallina minima-energia; le molecole si aggregano secondo le interazioni locali, e la struttura globale emerge come conseguenza. Il flusso evolutivo verso i picchi adattativi è strutturalmente identico a questi processi fisici: causa locale, effetto globale, nessuna teleologia.

La differenza con la teleologia biologica aristotelica — che aveva la sua ragion d'essere, come discusso nel Capitolo I — è netta: Aristotele richiedeva che il $\tau\acute{\epsilon}\lambda\omicron\varsigma$ fosse causalmente attivo, che la forma finale fosse una causa del processo che la produce (la causa finale). Nella geometria evolutiva, la fitness media f non è la causa del movimento evolutivo nel senso della causa finale: essa è la funzione potenziale di cui il flusso è il gradiente, cioè è codificata nelle forze locali che agiscono su ogni individuo nel presente. Il «futuro» verso cui la traiettoria si muove non è

la causa del movimento: è la conseguenza della struttura locale del gradiente, determinata interamente dall'interazione attuale tra fenotipo e ambiente.

Questa è l'anti-teleologia strutturale: una struttura matematica che assomiglia alla teleologia — produce movimento verso stati speciali, possiede una funzione di Lyapunov monotonamente crescente che suggerisce «progresso» verso un obiettivo — ma che è interamente ridicibile a cause locali e presenti, senza referenza al futuro. In questo senso, la geometria evolutiva è perfettamente coerente con il materialismo causale della biologia moderna; anzi, ne offre la formulazione geometricamente più precisa e potente.

X.6 — L'orientazione strutturale: una proposta concettuale

Suggeriamo di denominare «orientazione strutturale» la proprietà che la geometria evolutiva rivela nell'evoluzione biologica, distinguendola sia dalla teleologia (orientazione verso un fine) sia dalla mera casualità (assenza di orientazione). L'orientazione strutturale è la proprietà di un processo causale di essere orientato — di avere una direzione privilegiata — non perché un fine esterno attiri il processo verso di sé, ma perché la struttura geometrica dello spazio in cui il processo si svolge definisce localmente un campo di direzioni privilegiate.

L'orientazione strutturale dell'evoluzione biologica ha tre componenti, corrispondenti ai tre livelli di necessità identificati nel paragrafo X.2:

La componente metrica: il flusso selettivo è orientato nella direzione del gradiente di Shahshahani di f . Questa è l'orientazione più immediata e più immediatamente ricollegabile all'adattamento: la selezione «punta» nella direzione dell'incremento massimale della fitness media, determinato dalla struttura della metrica di Shahshahani e dalla forma di f . La convergenza evolutiva di Conway Morris è, in parte, la manifestazione di questa orientazione metrica: sistemi con paesaggi adattativi simili tendono verso gli stessi picchi.

La componente topologica: le transizioni evolutive maggiori sono orientate lungo la sequenza delle classi di cobordanza delle varietà evolutive — da semplici riemanniani a strutture simplettiche a fibrazioni non banali. Non tutte le transizioni sono accessibili da qualunque stato: la topologia dello spazio evolutivo corrente limita le transizioni possibili a quelle raggiungibili attraverso percorsi continui nello spazio di cobordanza. L'orientazione topologica non predice la velocità delle transizioni — che dipende dalle condizioni contingenti — ma predice la loro struttura logica: quali tipi di complessità biologica sono accessibili dall'attuale livello di organizzazione.

La componente informazionale: l'entropia informazionale relativa $D_{\{KL\}}(p^* \parallel p(t))$ decresce monotonamente lungo le traiettorie selettive, orientando il processo verso stati di maggiore «adeguatezza informazionale» rispetto all'ambiente. Questa orientazione è la forma evolutiva della freccia del tempo termodinamica: non l'entropia di Boltzmann che cresce, ma la divergenza di Kullback-Leibler che decresce — in entrambi i casi, un avvicinamento a un equilibrio misurato da una funzione di distanza dallo stesso.

Le tre componenti dell'orientazione strutturale operano su scale temporali diverse e non sempre in modo coerente. L'orientazione metrica opera su scala generazionale; l'orientazione topologica opera su scala geologica; l'orientazione informazionale opera su entrambe le scale, essendo legata sia alla velocità del flusso metrico sia all'avanzamento delle transizioni topologiche. In periodi di rapida evoluzione adattativa ($Sh \gg 1$), l'orientazione metrica è dominante; in periodi di stasi ($Sh \approx 0$), le orientazioni topologica e informazionale sono le uniche a operare — preparando, lentamente e non deterministicamente, le condizioni per la prossima transizione topologica.

X.7 — La geometria e la contingenza: una sintesi

Il percorso intellettuale che questa monografia ha compiuto — dalla cecità della selezione naturale alla struttura geometrica dello spazio evolutivo, dalla metrica di Shahshahani alla curvatura epistatica, dalla struttura simplettica della sessualità alle discontinuità topologiche delle transizioni maggiori, dal tempo evolutivo come parametro geodetico alle predizioni empiriche falsificabili — può essere riassunto in una tesi filosofica che costituisce, insieme al corredo matematico che la supporta, il contributo principale del lavoro.

La tesi è: l'evoluzione biologica non è né teleologica né puramente contingente, ma strutturalmente orientata. Essa avviene in uno spazio che ha una geometria — la varietà di Shahshahani con la metrica di Fisher-Rao — e quella geometria non è uguale in tutte le direzioni: ha curvatura, ha geodetiche, ha invarianti topologici. Il moto in questo spazio è governa dal flusso gradiente locale della fitness media, modificato dalla struttura simplettica della ricombinazione e discontinuo alle transizioni topologiche. Le linee evolutive che abitano la stessa regione geometrica dello spazio evolutivo — la stessa regione di curvatura positiva, lo stesso bacino di attrazione di un picco adattativo — convergono verso gli stessi esiti indipendentemente dal loro percorso storico. Le linee che abitano regioni geometricamente diverse — curvatura negativa, bacini di attrazione diversi — divergono. La storia evolutiva della vita sulla Terra è la storia di come condizioni iniziali contingenti abbiano posizionato le diverse linee in diverse regioni di uno spazio geometricamente strutturato, e di come quella geometria abbia orientato — senza determinare — le traiettorie evolutive successive.

In questo quadro, le grandi costanti della biologia evolutiva — la cellula, il codice genetico, il DNA come substrato dell'ereditarietà, la fotosintesi, l'occhio — non sono né accidenti storici irripetibili né necessità logiche dell'unico universo possibile. Sono attrattori geometrici: stati dello spazio evolutivo verso i quali la geometria locale orienta i processi causali, indipendentemente dal punto di partenza, purché quel punto di partenza sia nel bacino di attrazione appropriato. La domanda «poteva andare diversamente?» — la domanda di Gould — non ha una risposta unica: dipende se si chiede al livello delle condizioni iniziali (sì, potevano essere diverse), al livello della geometria locale (no, dato dove si era, il movimento era orientato in quella direzione), o al livello topologico (sì, la transizione poteva avvenire attraverso un percorso topologicamente diverso, ma no, non poteva non avvenire — le transizioni topologiche sono inevitabili per qualunque sistema che aumenti il proprio livello di integrazione biologica).

X.8 — La chiusura del cerchio: dalla cecità al paesaggio

Il Capitolo I aveva cominciato con la cecità: la selezione naturale è cieca, nel senso che non anticipa il futuro, non pianifica, non progetta. Il cieco orologiaio di Dawkins è la metafora di un processo causale locale senza intenzione globale, che produce complessità adattativa senza progettarla. Questo è vero, e rimane vero alla conclusione del percorso che abbiamo compiuto.

Ma la cecità della selezione non implica l'assenza di struttura nel paesaggio che essa percorre. Un individuo cieco che cammini su un territorio montagnoso — senza poter vedere i picchi, senza avere una mappa, senza anticipare la meta — trova comunque la direzione del pendio sotto i suoi piedi. Il pendio locale è reale, è percepibile istante per istante, e seguirlo porta verso i picchi locali senza che il camminatore li veda mai in anticipo. La selezione naturale è questo camminatore cieco, e lo spazio evolutivo è questo territorio montagnoso: la cecità riguarda il futuro, non il presente; riguarda la meta, non il pendio.

Il pendio — il gradiente della fitness media nella metrica di Shahshahani — è la struttura geometrica che rende la selezione orientata senza essere teleologica. Il camminatore cieco sale verso i picchi non perché li veda ma perché segue il pendio; l'evoluzione si avvicina agli attrattori adattativi non perché li anticipi ma perché segue il gradiente locale. La struttura del paesaggio — la curvatura, le geodetiche, i picchi, le valli, le transizioni topologiche — è oggettiva, indipendente dall'intenzione, preesistente a qualunque percorso specifico. Essa non richiede alcuna previsione del futuro, nessun progetto, nessun *τέλος* esterno. Richiede soltanto la struttura matematica che abbiamo dimostrato esistere: la geometria riemanniana dello spazio delle frequenze alleliche con la metrica di Fisher-Rao.

Questa geometria è, nel senso più letterale del termine, il paesaggio della vita: non la metafora bidimensionale di Wright, con i suoi monti e le sue valli disegnati a matita su carta piatta, ma la varietà riemanniana ad alta dimensione in cui ogni punto è una distribuzione di frequenze alleliche, ogni geodetica è una traiettoria evolutiva ottimale, ogni curvatura è la firma di un'interazione epistatica, ogni discontinuità topologica è la traccia di una transizione evolutiva maggiore. Su questo paesaggio, la selezione naturale è un flusso gradiente: cieco verso il futuro, ma perfettamente orientato dal presente.

La vita che lo percorre non è guidata da un fine esterno, non è attirata da un $\tau\acute{\epsilon}\lambda\omicron\varsigma$ cosmico, non esegue il piano di un creatore. Ma non è nemmeno il puro prodotto del caso e della necessità nel senso di Monod — la formula del nichilismo biologico. È il prodotto di un processo causale che si svolge in uno spazio geometricamente strutturato, in cui la struttura stessa genera orientazione senza intenzionalità, necessità senza teleologia, convergenza senza piano. La vita è la traiettoria di un sistema fisico nello spazio delle sue possibilità, e quello spazio ha una forma. Quella forma è la geometria evolutiva.

Version:1.0 StartHTML:0000000156 EndHTML:0000440969
StartFragment:0000000469 EndFragment:0000440961

APPENDICI TECNICHE

Appendice A — Fondamenti di Geometria Riemanniana

Scopo. Questa appendice raccoglie i risultati di geometria riemanniana utilizzati nella monografia, con dimostrazioni o riferimenti precisi. Il livello presuppone la familiarità con il calcolo differenziale su varietà; il riferimento standard è do Carmo (1992) per la geometria riemanniana e Lee (2018) per le varietà differenziabili.

A.1 — Varietà differenziabili e tensori

Definizione A.1 (Varietà differenziabile). Una varietà differenziabile di dimensione n è uno spazio topologico M di Hausdorff e a base numerabile, dotato di un atlante $\{(U_\alpha, \varphi_\alpha)\}$ tale che le mappe di transizione $\varphi_\beta \circ \varphi_\alpha^{-1}$ siano C^∞ -differenziabili. Denoteremo le carte locali con x^i ($i = 1, \dots, n$).

Definizione A.2 (Fibrato tangente). Il fibrato tangente $TM = \sqcup_p TM_p$ è la disjoint union dei spazi tangenti. Un vettore tangente $X_p \in TM_p$ agisce su funzioni lisce $f: M \rightarrow \mathbb{R}$ come

derivazione: $X_p(f) = (d/dt f(\gamma(t)))|_{t=0}$ per qualche curva γ con $\gamma(0) = p$. Nella base locale $\{\partial/\partial x^i\}$, ogni vettore si scrive $X = X^i \partial_i$ con $X^i \in \mathbb{R}$.

Definizione A.3 (Tensore di tipo (r,s)). Un tensore di tipo (r,s) nel punto p è un'applicazione multilineare $T: (T^*M_p)^r \times (TM_p)^s \rightarrow \mathbb{R}$. In coordinate locali si scrive $T = T^{i_1 \dots i_r}_{j_1 \dots j_s} \partial_{i_1} \otimes \dots \otimes dx^{j_s}$. La legge di trasformazione sotto cambio di coordinate è:

$$T'^{i'_1 \dots i'_r}_{j'_1 \dots j'_s} = (\partial x^{i'_1} / \partial x^{i_1}) \dots (\partial x^{i'_r} / \partial x^{i_r}) \dots (\partial x^{j_s} / \partial x^{j'_s}) \dots T^{i_1 \dots i_r}_{j_1 \dots j_s}$$

Definizione A.4 (Metrica riemanniana). Una metrica riemanniana g su M è un campo di tensori di tipo (0,2), simmetrico e definito positivo: per ogni $p \in M$ e ogni $X, Y \in TM_p$, $g_p(X, Y) = g_p(Y, X)$ e $g_p(X, X) > 0$ per $X \neq 0$. In coordinate locali, $g_{ij}(x) = g(\partial_i, \partial_j)$, e la norma di un vettore è $\|X\|_g = \sqrt{g_{ij} X^i X^j}$.

A.2 — Connessione di Levi-Civita

Teorema A.1 (Esistenza e unicità). Data una varietà riemanniana (M, g) , esiste un'unica connessione ∇ (operatore di derivazione covariante) che soddisfa:

- (i) Compatibilità con la metrica: $Xg(Y, Z) = g(\nabla_X Y, Z) + g(Y, \nabla_X Z)$ per ogni $X, Y, Z \in \mathfrak{X}(M)$.
- (ii) Simmetria (assenza di torsione): $\nabla_X Y - \nabla_Y X = [X, Y]$ per ogni $X, Y \in \mathfrak{X}(M)$.

Questa connessione si chiama connessione di Levi-Civita di g . I suoi coefficienti in coordinate locali sono i simboli di Christoffel:

$$\Gamma^k_{ij} = (1/2) g^{kl} (\partial_i g_{jl} + \partial_j g_{il} - \partial_l g_{ij}),$$

dove g^{kl} è la matrice inversa di g_{ij} . La derivata covariante di un campo vettoriale $Y = Y^k \partial_k$ nella direzione ∂_i è:

$$\nabla_{\partial_i} Y = (\partial_i Y^k + \Gamma^k_{ij} Y^j) \partial_k =: (\nabla_i Y^k) \partial_k.$$

Dimostrazione (unicità). Espandendo la condizione di compatibilità ciclicamente in X, Y, Z e sottraendo, si ottiene la formula di Koszul:

$$2g(\nabla_X Y, Z) = Xg(Y, Z) + Yg(Z, X) - Zg(X, Y) - g(X, [Y, Z]) + g(Y, [Z, X]) + g(Z, [X, Y]).$$

Poiché g è non degenere, il membro sinistro determina univocamente $\nabla_X Y$. L'esistenza segue dalla verifica diretta che i simboli di Christoffel definiscono una connessione con le proprietà richieste. $\square$

A.3 — Tensore di curvatura di Riemann

Definizione A.5. Il tensore di curvatura di Riemann R di tipo $(1,3)$ è definito da:

$$R(X,Y)Z = \nabla_X \nabla_Y Z - \nabla_Y \nabla_X Z - \nabla_{[X,Y]} Z.$$

In coordinate locali, $R^\lambda_{ijk} = \partial_i \Gamma^\lambda_{jk} - \partial_j \Gamma^\lambda_{ik} + \Gamma^\lambda_{im} \Gamma^m_{jk} - \Gamma^\lambda_{jm} \Gamma^m_{ik}$. Abbassando un indice con la metrica: $R_{ijkl} = g_{im} R^\lambda_{jkl}$.

Proprietà del tensore di Riemann:

- (i) Antisimmetria: $R_{ijkl} = -R_{ijlk} = -R_{jikl}$.
- (ii) Simmetria coppia-coppia: $R_{ijkl} = R_{klij}$.
- (iii) Prima identità di Bianchi: $R_{ijkl} + R_{iklj} + R_{iljk} = 0$.
- (iv) Seconda identità di Bianchi (differenziale): $\nabla_m R_{ijkl} + \nabla_k R_{ijlm} + \nabla_l R_{ijmk} = 0$.

Definizione A.6 (Curvatura sezionale). Per un piano bidimensionale $\sigma = \text{span}\{X,Y\} \subset TM_p$, la curvatura sezionale è:

$$K(\sigma) = R(X,Y,Y,X) / (g(X,X)g(Y,Y) - g(X,Y)^2) = R_{ijkl} X^i Y^j Y^k X^l / (\|X\|^2 \|Y\|^2 - g(X,Y)^2).$$

K è indipendente dalla scelta della base di σ . Per una varietà di dimensione 2, c'è un'unica curvatura sezionale K , detta curvatura gaussiana.

Curvatura di Ricci e curvatura scalare:

$$\begin{aligned} \text{Ric}_{ij} &= R^\lambda_{kij} = g^\lambda_{ik} R_{j\lambda} \quad (\text{curvatura di Ricci}), \\ R_g &= g^{ij} \text{Ric}_{ij} \quad (\text{curvatura scalare}). \end{aligned}$$

A.4 — Geodetiche ed equazione geodetica

Definizione A.7. Una curva $\gamma: I \rightarrow M$ è una geodetica se il suo vettore tangente è parallelo lungo γ stessa, cioè:

$$\nabla_{\dot{\gamma}} \dot{\gamma} = 0 \Leftrightarrow \ddot{\gamma}^k + \Gamma^k_{ij} \dot{\gamma}^i \dot{\gamma}^j = 0.$$

Le geodetiche sono i "cammini più corti localmente": soddisfano il principio variazionale $\delta \int \|\dot{\gamma}\|_g dt = 0$ (a lunghezza stazionaria). Globalmente, le geodetiche minimizzano la distanza solo finché non si intersecano (fino al taglio).

Esistenza e unicità. Per ogni $p \in M$ e ogni $v \in TM_p$, esiste un'unica geodetica $\gamma_{p,v}$ con $\gamma(0) = p$ e $\dot{\gamma}(0) = v$, definita su un intervallo massimale. Questo segue dal teorema di Picard-Lindelöf applicato al sistema di ODE dell'equazione geodetica.

Mappa esponenziale. La mappa $\exp_p: U \subset TM_p \rightarrow M$, $\exp_p(v) = \gamma_{\{p,v\}}(1)$, è un diffeomorfismo locale su un intorno dell'origine in TM_p . La distanza riemanniana è:

$$d_g(p,q) = \inf \left\{ \int_0^1 \|\dot{\gamma}(t)\|_g dt : \gamma(0)=p, \gamma(1)=q, \gamma \text{ di classe } C^1 \right\}.$$

A.5 — Teoremi di comparazione

Teorema A.2 (Rauch, 1951). Siano (M,g) una varietà riemanniana e γ una geodetica in M senza punti coniugati su $[0,T]$. Se la curvatura sezionale soddisfa $K \leq \kappa$ su un intorno di γ , allora per ogni campo di Jacobi J lungo γ con $J(0)=0$:

$$\|J(t)\|_g \geq \text{sn}_\kappa(t) \cdot \|J'(0)\|_g,$$

dove $\text{sn}_\kappa(t)$ è la funzione di corda nella geometria di curvatura costante κ : $\text{sn}_\kappa(t) = t$ se $\kappa=0$, $(1/\sqrt{\kappa})\sin(\sqrt{\kappa} t)$ se $\kappa>0$, $(1/\sqrt{|\kappa|})\sinh(\sqrt{|\kappa|} t)$ se $\kappa<0$.

Teorema A.3 (Aleksandrov-Toponogov). Se $K_M \geq \kappa$, allora per ogni triangolo geodetico in M con lati a,b,c e angolo α opposto ad a , il corrispondente angolo α_κ nel triangolo di comparazione in M^2_κ soddisfa $\alpha \leq \alpha_\kappa$. In particolare, la distanza tra i lati diverge più lentamente che nel modello di curvatura κ .

Per la monografia: la curvatura sezionale $K = 1/4 > 0$ della sfera evolutiva (§II.5) implica, via Rauch, che traiettorie evolutive inizialmente parallele (stessa fitness, diversa frequenza) convergono come $\cos(t/2)$ anziché rimanere parallele — il "gradualismo globale" è geometricamente impossibile per popolazioni lontane nello spazio di Shahshahani.

Appendice B — Dinamica Replicatrice: Casi Estesi

Scopo. Il corpo della monografia tratta il caso a n alleli con frequenze di allele p_i . Questa appendice estende il framework al caso diploide con dominanza, al caso multi-locus con disequilibrio di linkage, e discute i limiti di validità del modello a tempo continuo.

B.1 — Caso diploide con dominanza arbitraria

In una popolazione diploide con un locus e n alleli, la variabile fondamentale è la frequenza genotipica $P_{\{ij\}}$ (frequenza del genotipo $A_i A_j$). Le frequenze alleliche $p_i = \sum_j P_{\{ij\}}$ sono variabili aggregate. La fitness genotipica $W_{\{ij\}}$ determina la fitness allelica marginale:

$$w_i = \sum_j W_{ij} p_j / p_i \cdot p_j / p_i \quad (\text{fitness marginale dell'allele } i),$$

e la fitness media $\bar{W} = \sum_{ij} W_{ij} P_{ij}$. La dinamica replicatrice diploide nel limite di selezione debole ($\delta =$ intensità di selezione $\ll 1$) e con la assunzione di Hardy-Weinberg ($P_{ij} = p_i p_j$, valida dopo la rimescolazione casuale ogni generazione) è:

$$\dot{p}_i = p_i (w_i - \bar{W}), \quad w_i = \sum_j W_{ij} p_j, \quad \bar{W} = \sum_i p_i w_i = \sum_{ij} W_{ij} p_i p_j.$$

Proposizione B.1. La dinamica replicatrice diploide sotto Hardy-Weinberg è ancora il flusso gradiente di $\bar{W}$ rispetto alla metrica di Shahshahani, con la stessa metrica del caso aploide:

$$\dot{p}_i = (g^S)^{ij} \partial W / \partial p_j, \quad (g^S)^{ij} = \delta_{ij} p_i.$$

Dimostrazione. Calcoliamo $\partial W / \partial p_k = 2 \sum_j W_{kj} p_j = 2w_k$ (per simmetria $W_{ij} = W_{ji}$). La componente k del flusso gradiente è $(g^S)^{kk} \cdot \partial W / \partial p_k = p_k \cdot 2w_k$. Confrontando con la dinamica replicatrice $\dot{p}_k = p_k(w_k - \bar{W})$, la discrepanza è $-2p_k \bar{W}$. Poiché $\sum_k \dot{p}_k = 0$, il vincolo del simpleso assorbe il termine: la proiezione sul simpleso produce esattamente $\dot{p}_k = p_k(w_k - \bar{W})$. Il fattore 2 proviene dalla diploidia (ogni allele appare due volte per genotipo) e si cancella nella normalizzazione. $\square$

Caso con dominanza non additiva. Quando la fitness genotipica non è additiva ($W_{ij} \neq (W_{ii} + W_{jj})/2$), l'assunzione di Hardy-Weinberg non è strettamente compatibile con la dinamica selettiva in una singola generazione: la selezione perturba P_{ij} dalla forma $p_i p_j$. Tuttavia, se la selezione è debole (coefficienti di selezione $\ll 1/N$), l'equilibrio di Hardy-Weinberg è ristabilito dalla ricombinazione in ogni generazione (caso biparentale) o dalla meiosi (caso monoibrido), e la dinamica a tempo continuo rimane valida al leading order in δ .

B.2 — Caso multi-locus con disequilibrio di linkage

Con L loci e 2 alleli per locus, lo spazio genotipico ha 2^L aplotipi. Sia x_h la frequenza dell'aplotipo $h \in \{0,1\}^L$. Le frequenze alleliche al locus l sono $p_l = \sum_{h: h_l=1} x_h$.

Disequilibrio di linkage. La deviazione della distribuzione degli aplotipi dal prodotto delle frequenze marginali è catturata dal tensore di disequilibrio di linkage. Per $L=2$:

$$D = x_{11} - p_1 q_1, \quad (\text{dove } p_1 = \text{freq}(A=1), q_1 = \text{freq}(B=1)).$$

Il disequilibrio di secondo ordine per $L=3$: $D_{ABC} = x_{111} - p_1 q_1 r - (D_{AB} r + D_{AC} q + D_{BC} p)$, e

ricorsivamente per ordini superiori. Per L loci, ci sono $2^L - L - 1$ coefficienti di disequilibrio indipendenti.

Dinamica con selezione e ricombinazione. La variazione per generazione delle frequenze aplotipiche è (in tempo discreto):

$$x'_{-h} = x_{-h} W_{-h} / W - \sum_{\{h', h''\}} R(h' \rightarrow h \text{ through } h'') x_{-h'} x_{-h''} / W,$$

dove W_{-h} è la fitness dell'aplotipo h e $R(\dots)$ è la probabilità di ricombinazione che produce l'aplotipo h dalla coppia (h', h'') . Nel limite di selezione debole ($|W_{-h} - W| \ll W$) e ricombinazione arbitraria, le equazioni si semplificano nel sistema chiuso in $(p_{-l}, D_{-}\{lm\}, D_{-}\{lmn\}, \dots)$. Al leading order in selezione:

$$\dot{p}_{-l} = p_{-l}(1-p_{-l}) \partial W / \partial p_{-l} + \sum_m D_{-}\{lm\} \partial W / \partial p_{-m} + O(D^2/N),$$

$$\dot{D}_{-}\{lm\} = (\text{selezione}) - 2r_{-}\{lm\} D_{-}\{lm\} + O(D^2 + \text{selezione} \times D),$$

dove $r_{-}\{lm\}$ è il tasso di ricombinazione tra i loci l e m . Nella monografia (§VI.4), questo sistema è approssimato dal modello hamiltoniano in cui il termine di ricombinazione domina su quello di selezione ($r_{-}\{lm\} \gg s$). Il regime opposto (selezione $\gg$ ricombinazione) è quello dei paesaggi epistatici del §V.

Connessione con la metrica di Shahshahani multi-locus. Per L loci con $D \approx 0$ (equilibrio di linkage), la metrica di Shahshahani si fattorizza come prodotto delle metriche per locus:

$$g^{\wedge S_{-}\{\text{multi}\}} = g^{\wedge S_{-}1} \otimes g^{\wedge S_{-}2} \otimes \dots \otimes g^{\wedge S_{-}L}, \quad (g^{\wedge S_{-}l})_{-}\{p_{-l} p_{-l}\} = 1/[p_{-l}(1-p_{-l})].$$

La curvatura sezionale nel piano (p_{-l}, p_{-m}) è nulla per $l \neq m$ (metrica prodotto). L'epistasia introduce perturbazioni della metrica con curvatura $K_{-}\{lm\} \neq 0$, come sviluppato nel §V.4 e nell'Appendice F.

B.3 — Validità del limite di tempo continuo

Parametrizzazione. Il modello a tempo continuo $\dot{p}_{-i} = p_{-i}(f_{-i} - \bar{f})$ è il limite di tempo continuo del modello a generazioni discrete $\Delta p_{-i} = p_{-i}(w_{-i} - \bar{W})/\bar{W}$. La corrispondenza è valida quando:

- (i) I coefficienti di selezione sono piccoli: $|w_{-i} - \bar{W}|/\bar{W} =: s \ll 1$.
- (ii) Il tempo è misurato in unità di s^{-1} generazioni.
- (iii) La deriva genetica è trascurabile: $N s \gg 1$ (cfr. Appendice B e §IX.10).

Limitazioni. Il limite continuo non è valido per: selezione forte ($s = O(1)$); cicli di life-history complessi (senescenza, crescita stadio-strutturata); ecologia esplosiva (popolazione non stazionaria). In questi casi occorre tornare al sistema discreto o

usare le equazioni differenziali alle differenze nella variabile tempo-generazione.

Appendice C — Geometria dell'Informazione

Scopo. Il legame tra la metrica di Shahshahani e la teoria dell'informazione (divergenza di Kullback-Leibler, metrica di Fisher, famiglie esponenziali) è fondamentale per la monografia. Questa appendice lo sviluppa sistematicamente. Riferimento: Amari & Nagaoka (2000).

C.1 — Famiglie esponenziali

Definizione C.1. Una famiglia esponenziale è una famiglia di distribuzioni di probabilità parametrizzata da $\theta \in \Theta \subseteq \mathbb{R}^n$ della forma:

$$p(x; \theta) = \exp(\theta^i T_i(x) - \psi(\theta)) \cdot h(x),$$

dove T_i sono le statistiche sufficienti, θ^i sono i parametri naturali (o canonici), $\psi(\theta) = \log Z(\theta)$ è la funzione log-partizione, e $h(x)$ è una misura di base. Le distribuzioni di frequenze alleliche (simpleso Δ_{n-1} con l'allele n come reference) formano una famiglia esponenziale con $T_i(\text{allele } j) = \delta_{ij}$ e parametri naturali $\log(p_i/p_n)$.

C.2 — Metrica di Fisher-Rao

Definizione C.2. La metrica di Fisher-Rao su una famiglia statistica $p(x; \theta)$ è il tensore (0,2) definito da:

$$g_{ij}(\theta) = E_{\{p(\cdot; \theta)\}} [\partial_i \log p(x; \theta) \cdot \partial_j \log p(x; \theta)] = -E_{\{p(\cdot; \theta)\}} [\partial_i \partial_j \log p(x; \theta)].$$

Per la famiglia del simpleso parametrizzata dalle frequenze $p = (p_1, \dots, p_n)$ (con vincolo $\sum p_i = 1$), la metrica di Fisher-Rao è esattamente la metrica di Shahshahani: $g^{\{FR\}}_{ij} = \delta_{ij}/p_i$ (nella parametrizzazione con $p_n = 1 - \sum_{i < n} p_i$).

Dimostrazione per il simpleso. La distribuzione di un singolo campione (vettore indicatore sull'allele) è $p(e_j; p) = p_j$. Il log-verosimiglianza è $\log p(e_j; p) = \log p_j$. La derivata $\partial \log p(e_j; p) / \partial p_i = \delta_{ij} / p_j$. L'informazione di Fisher è:

$$g^{\{FR\}}_{ij} = \sum_j p_j \cdot (\delta_{ij} / p_j) \cdot (\delta_{ij} / p_j) - (\text{termine di curvatura}) \\ = \delta_{ij} / p_i - 1.$$

L'ultimo termine (-1) proviene dal vincolo $\sum p_i = 1$ (componente normale al simpleso). Nella carta tangente al

simpleso, la componente intrinseca è $g^{\{FR\}}_{ij} = \delta_{ij}/p_i$, cioè esattamente g^S_{ij} . $\square$

C.3 — Divergenza di Kullback-Leibler e metrica di Fisher

Definizione C.3. La divergenza KL (entropia relativa) tra distribuzioni p e q è:

$$D_{\{KL\}}(p \parallel q) = \sum_i p_i \log(p_i/q_i) \quad (\text{caso discreto}).$$

$D_{\{KL\}}(p \parallel q) \geq 0$ con uguaglianza sse $p = q$. La divergenza KL è asimmetrica: $D_{\{KL\}}(p \parallel q) \neq D_{\{KL\}}(q \parallel p)$ in generale.

Teorema C.1 (espansione locale della KL). Per $q = p + \delta p$ con δp piccolo:

$$D_{\{KL\}}(p + \delta p \parallel p) = (1/2) g^S_{ij}(p) \delta p^i \delta p^j + O(\|\delta p\|^3),$$

$$D_{\{KL\}}(p \parallel p + \delta p) = (1/2) g^S_{ij}(p) \delta p^i \delta p^j + O(\|\delta p\|^3).$$

Dimostrazione. Espandendo $D_{\{KL\}}(p + \delta p \parallel p) = \sum_i (p_i + \delta p_i) \log(1 + \delta p_i/p_i) \approx \sum_i (p_i + \delta p_i)(\delta p_i/p_i - \delta p_i^2/(2p_i^2) + \dots) = \sum_i \delta p_i + \sum_i \delta p_i^2/(2p_i) + O(\|\delta p\|^3)$. Il primo termine è zero per il vincolo $\sum \delta p_i = 0$. Il secondo è $(1/2) \sum_i \delta p_i^2/p_i = (1/2) g^S_{ij} \delta p^i \delta p^j$. $\square$

La distanza geodetica di Shahshahani $d_S(p, q) = 2 \arccos(\sum_i \sqrt{p_i q_i})$ e la divergenza Bhattacharyya $B(p, q) = -\log \sum_i \sqrt{p_i q_i}$ sono legate da $d_S(p, q) = 2 \arccos(e^{\{-B(p, q)\}}) = 2 \arccos(BC(p, q))$ dove BC è il coefficiente di Bhattacharyya. La divergenza KL simmetrizzata (Jensen-Shannon) soddisfa $JS(p, q) \leq d_S(p, q)^2/8$ localmente.

C.4 — Connessioni α di Amari e dualità

Definizione C.4. Per ogni $\alpha \in \mathbb{R}$, la connessione α di Amari su una famiglia statistica è la connessione con simboli di Christoffel:

$$\Gamma^{\{\alpha\}}_{ij,k} = E[\partial_i \partial_j \log p \cdot \partial_k \log p] + (1-\alpha)/2 \cdot E[\partial_i \log p \cdot \partial_j \log p \cdot \partial_k \log p].$$

Per $\alpha = 0$ si recupera la connessione di Levi-Civita della metrica di Fisher-Rao. Per $\alpha = \pm 1$ si ottengono le connessioni e- (esponenziale) e m- (mixture), che non hanno torsione ma non sono metriche. Le connessioni α e $(-\alpha)$ sono duali rispetto alla metrica di Fisher-Rao: $\nabla^{\{\alpha\}} + \nabla^{\{-\alpha\}} = 2\nabla^{\{0\}}$.

Rilevanza per la monografia. La connessione di Levi-Civita usata nel §III–IV corrisponde ad $\alpha = 0$. La connessione m- ($\alpha = -1$) è quella naturale per la parametrizzazione nelle frequenze p_i e corrisponde alla derivata ordinaria delle componenti; la

connessione e^- ($\alpha = +1$) è naturale per i parametri naturali $\log(p_i/p_n)$. L'equazione di Price (§IV) è naturalmente espressa nella connessione e^- ; la sua riformulazione in connessione di Levi-Civita produce i termini di "correzione geometrica" discussi in §IV.4.

C.5 — Teorema di Cramér-Rao geometrico

Teorema C.2 (Cramér-Rao). Per ogni stimatore non distorto T del parametro θ basato su N osservazioni i.i.d. da $p(x;\theta)$, la matrice di covarianza soddisfa:

$$\text{Cov}_{\{\theta\}}[T] \geq (1/N) \cdot (g^{\{\text{FR}\}}(\theta))^{-1} \quad (\text{nel senso delle matrici positive semidefinite}).$$

Per la monografia: la velocità evolutiva geodetica $\|\dot{p}\|_{g^S} = \sqrt{\text{Var}_p(f)}$ (§III.4) è il limite superiore della velocità con cui le frequenze alleliche possono variare per l'azione della selezione, esattamente come il bound di Cramér-Rao fissa il limite inferiore della varianza di uno stimatore. La dualità è profonda: l'incertezza statistica nell'inferenza di p è delimitata dalla stessa metrica che governa la velocità dell'evoluzione selettiva.

Appendice D — Geometria Simplettica

Scopo. Il Cap. VI della monografia fa uso della struttura simplettica e Kähler dello spazio delle frequenze per l'evoluzione sessuale. Questa appendice raccoglie i fondamenti necessari. Riferimento: da Silva (2008), Arnold (1989).

D.1 — Forme simplettiche

Definizione D.1. Una forma simplettica su una varietà differenziabile M di dimensione $2n$ è una 2-forma differenziale ω tale che:

- (i) ω è chiusa: $d\omega = 0$.
- (ii) ω è non degenere: per ogni $X \neq 0$ in TM_p , esiste Y tale che $\omega(X,Y) \neq 0$.

La coppia (M,ω) è detta varietà simplettica. La forma simplettica standard su $\mathbb{R}^{2n}$ con coordinate $(q^1, \dots, q^n, p_1, \dots, p_n)$ è $\omega_0 = \sum_{i=1}^n dq^i \wedge dp_i$. La non-degenerazione di ω implica che $\omega^n := \omega \wedge \dots \wedge \omega$ (n volte) $\neq 0$ è una forma di volume, quindi M è orientabile e di dimensione pari.

D.2 — Teorema di Darboux

Teorema D.1 (Darboux, 1882). Sia (M, ω) una varietà simplettica di dimensione $2n$. Per ogni $p \in M$, esiste una carta locale $(U, q^1, \dots, q^n, p_1, \dots, p_n)$ centrata in p tale che:

$$\omega|_U = \sum_{i=1}^n dq^i \wedge dp_i.$$

Significato. Non esiste alcun invariante locale di una varietà simplettica: tutte le varietà simplettiche di uguale dimensione sono localmente equivalenti (a differenza delle varietà riemanniane, per cui la curvatura è un invariante locale). La geometria simplettica è intrinsecamente globale. Per la monografia: lo spazio evolutivo sessuale $(M = \Gamma, \S VI.2)$ è localmente equivalente a $\mathbb{R}^4$ con forma simplettica standard, e la struttura globale dipende dalla topologia di Γ .

D.3 — Flussi hamiltoniani e conservazione simplettica

Definizione D.2. Per una funzione $H: M \rightarrow \mathbb{R}$ (l'hamiltoniana), il campo vettoriale hamiltoniano X_H è definito dalla relazione:

$$\iota_{X_H} \omega = -dH, \quad \text{cioè } \omega(X_H, Y) = -dH(Y) \text{ per ogni } Y \in \mathfrak{X}(M).$$

La non-degenerazione di ω garantisce che X_H esiste ed è unico. Il flusso $\varphi^t_{X_H}$ di X_H soddisfa Hamilton's equations: in coordinate di Darboux, $\dot{q}^i = \partial H / \partial p_i$, $\dot{p}_i = -\partial H / \partial q^i$.

Teorema D.2 (Conservazione di ω). Il flusso $\varphi^t_{X_H}$ di un campo hamiltoniano conserva la forma simplettica:

$$(\varphi^t_{X_H})^* \omega = \omega, \quad \text{equivalentemente } \mathcal{L}_{X_H} \omega = 0.$$

Dimostrazione. $\mathcal{L}_{X_H} \omega = d(\iota_{X_H} \omega) + \iota_{X_H}(d\omega) = d(-dH) + \iota_{X_H} \cdot 0 = 0. \quad \square$

Teorema D.3 (Liouville). Il flusso $\varphi^t_{X_H}$ conserva la forma di volume simplettica $\Omega = \omega^n/n!$:

$$(\varphi^t_{X_H})^* \Omega = \Omega.$$

Per la monografia: il volume simplettico $\pi^{\{2L\}}$ dello spazio evolutivo sessuale per L loci a due alleli (§VI.5) è conservato dalla ricombinazione (hamiltoniana) e dalla selezione (nella struttura Kähler compatibile). La sua diminuzione — il "Muller's Ratchet geometrico" — segnala la rottura della struttura simplettica per effetto della deriva genetica nella riproduzione asessuata.

D.4 — Strutture Kähler

Definizione D.3. Una struttura Kähler su M è una tripla (g, ω, J) dove:

- (i) g è una metrica riemanniana su M (tensore $(0,2)$ simmetrico definito positivo).
- (ii) ω è una forma simplettica su M .
- (iii) J è una struttura complessa su M (endomorfismo $J: TM \rightarrow TM$ con $J^2 = -\text{id}$).
- (iv) Compatibilità: $\omega(X, Y) = g(JX, Y)$ per ogni $X, Y \in \mathfrak{X}(M)$.
- (v) J è integrabile: $\nabla^g J = 0$ (la struttura complessa è parallela rispetto alla connessione di Levi-Civita di g).

Importanza. Le varietà Kähler hanno un ricco sistema di invarianti intrecciati: la curvatura di Ricci è legata alla curvatura della metrica hermitiana; la forma simplettica è d -chiusa per (iv); i cicli di de Rham ammettono rappresentanti calibrati. Per la monografia: lo spazio $\Gamma = (S^1)^{\wedge 2L}$ (prodotto di cerchi nella parametrizzazione angolare $\theta = 2 \arcsin(\sqrt{p})$) è una varietà Kähler con la struttura naturale, il che garantisce la compatibilità tra il trattamento riemanniano (§III–V) e quello simplettico (§VI).

Appendice E — Topologia Algebrica Applicata alle Transizioni Evolutive

Scopo. Il Cap. VII della monografia usa concetti di topologia algebrica (cobordanza, classi caratteristiche, K-teoria). Questa appendice li introduce in modo autosufficiente, discutendo onestamente lo statuto degli argomenti del Cap. VII (cfr. anche Lacuna 3 nelle Sezioni Corrette).

E.1 — Omotopia e omologia

Definizione E.1 (Equivalenza omotopica). Due mappe continue $f, g: X \rightarrow Y$ sono omotope ($f \simeq g$) se esiste una mappa continua $H: X \times [0, 1] \rightarrow Y$ con $H(\cdot, 0) = f$ e $H(\cdot, 1) = g$. Due spazi X e Y sono omotopicamente equivalenti ($X \simeq Y$) se esistono $f: X \rightarrow Y$ e $g: Y \rightarrow X$ con $g \circ f \simeq \text{id}_X$ e $f \circ g \simeq \text{id}_Y$.

Definizione E.2 (Omologia singolare). Il gruppo di omologia $H_n(X; \mathbb{Z})$ di uno spazio topologico X è il n -esimo gruppo di omologia del complesso di catene singolari. Per i semplici rilevanti nella monografia: $H_k(\Delta_{n-1}; \mathbb{Z}) = 0$ per $k > 0$ (il semplice è contrattile), $H_0(\Delta_{n-1}; \mathbb{Z}) = \mathbb{Z}$.

E.2 — Fibrati vettoriali e classi caratteristiche

Definizione E.3 (Fibrato vettoriale). Un fibrato vettoriale reale di rango r su B è una mappa continua $\pi: E \rightarrow B$ tale che ogni fibra

$E_b = \pi^{\{-1\}}(b)$ è uno spazio vettoriale reale di dimensione r , e localmente $E \cong U \times \mathbb{R}^r$ (trivializzazione locale). L'esempio principale per la monografia è il fibrato evolutivo multicellulare $\pi: E \rightarrow \Delta_{n-1}$ con E_p = spazio dei piani corporei compatibili con genotipo p .

Definizione E.4 (Classi di Pontryagin). Per un fibrato vettoriale reale E su B , le classi di Pontryagin $p_k(E) \in H^{\{4k\}}(B; \mathbb{Z})$ sono invarianti topologici che misurano la "torsione" del fibrato nella coomologia a coefficienti interi. Per un fibrato di rango r , $p_k(E) = 0$ per $4k > r$. Le classi di Pontryagin si calcolano via la forma di curvatura Ω della connessione di Levi-Civita del fibrato:

$$p_k(E) = [1/(2\pi)^{\{2k\}} \cdot (1/(2k)!) \cdot \text{Tr}(\Omega^{\{2k\}})] \quad (\text{nella coomologia di de Rham}).$$

Nota metodologica critica. I numeri di Pontryagin $p_k(E)[M] \in \mathbb{Z}$ (ottenuti integrando le classi su M) possono essere calcolati esplicitamente solo quando si ha una descrizione analitica della curvatura Ω . Per lo spazio evolutivo, questa descrizione richiede la specificazione di un modello di sviluppo (gene regulatory network), il che è al di là della generalità del trattamento nella monografia. Gli argomenti del §VII che invocano i numeri di Pontryagin sono quindi argomenti di plausibilità strutturale, non dimostrazioni topologiche rigorose. Cfr. discussione in Lacuna 3.

E.3 — Cobordanza

Definizione E.5 (Cobordanza). Due varietà compatte chiuse n -dimensionali M e N sono cobordanti ($M \sim N$) se esiste una varietà compatta $(n+1)$ -dimensionale W con bordo $\partial W = M \sqcup N$. La relazione di cobordanza è una relazione di equivalenza; le classi di equivalenza formano l'anello di cobordanza $\Omega_* = \bigoplus_{n \geq 0} \Omega_n$ sotto la somma disgiunta e il prodotto cartesiano.

Teorema E.1 (Thom, 1954). L'anello di cobordanza non orientato $\Omega_* = \bigoplus_n \Omega_n$ è un anello di polinomi su $\mathbb{Z}/2\mathbb{Z}$ con un generatore in ogni dimensione non della forma $2^k - 1$. In dimensione 1,2,3,4: $\Omega_1 = 0$, $\Omega_2 = \mathbb{Z}/2$ (generato da $\mathbb{R}P^2$), $\Omega_3 = 0$, $\Omega_4 = (\mathbb{Z}/2)^2$ (generato da $\mathbb{R}P^4$ e $\mathbb{C}P^2$). Nell'anello di cobordanza orientato Ω_* : $\Omega_1 = \Omega_2 = \Omega_3 = 0$; $\Omega_4 = \mathbb{Z}$ (generato da $\mathbb{C}P^2$); il primo numero di Pontryagin $p_1(W)[\partial W]$ è un invariante di cobordanza per varietà con bordo.

Rilevanza per il §VII. Per la monografia, la struttura di cobordanza è usata per distinguere le transizioni evolutive che "cambiano topologia" (non cobordanti) da quelle che non la cambiano (cobordanti). Il risultato più solido è quello della

dimensionalità (Lacuna 3): lo spazio evolutivo asessuato e quello sessuato non sono semplicemente cobordanti per un argomento di parità dimensionale, che non richiede il calcolo di invarianti di cobordanza sofisticati.

E.4 — Somma connessa

Definizione E.6 (Somma connessa). Date due varietà chiuse orientate M^n e N^n , la somma connessa $M \# N$ si costruisce rimuovendo un disco aperto da ciascuna e incollando i boundary S^{n-1} mediante un diffeomorfismo che inverte l'orientazione. La formula per la caratteristica di Eulero segue dall'additività di Mayer-Vietoris:

$$\chi(M \# N) = \chi(M) + \chi(N) - \chi(S^n).$$

Per la monografia (§VII.7): $\chi(S^n) = 1 + (-1)^n$. Per n pari, $\chi(S^n) = 2$, dunque $\chi(M \# N) = \chi(M) + \chi(N) - 2$. Per il simpleso evolutivo (contractile, $\chi = 1$): l'integrazione endosimbiotica $\Delta_{n-1} \# \Delta_{m-1}$ ha $\chi = 1 + 1 - 2 = 0$, che è la caratteristica di una varietà non contrattile — geometricamente, l'integrazione crea "cicli" topologici che non erano presenti nei due genomi separati. Questo è il correlato topologico della non-separabilità post-integrazione.

Appendice F — Calcolo Esplicito della Curvatura Epistatica e Protocollo Sperimentale

Scopo. Questa appendice serve due funzioni: (a) completa il calcolo perturbativo del tensore di Riemann per l'epistasi (già avviato nel §V.4 e completato nella sezione corretta), fornendo la versione in coordinate sferiche più adatta per applicazioni numeriche; (b) descrive il protocollo pratico per stimare K_{pq} da dati sperimentali di deep mutational scanning (DMS).

F.1 — Curvatura epistatica in coordinate sferiche

La trasformazione $\varphi: \Delta_{n-1} \rightarrow S^{n-1}_+$ definita da $\varphi(p)_i = \sqrt{p_i}$ porta la metrica di Shahshahani nella metrica sferica round di raggio $1/2$: $g^{\{Sph\}} = (1/4) g_{\{S^{n-1}\}}$. In queste coordinate, per il caso biallelico ($\theta = 2 \arcsin(\sqrt{p}) \in [0, \pi]$):

$$g_{\{00\}} = 1/4, \quad K_{\{sfera\}} = 4 \cdot K_{\{round\}} = 4 \cdot 1 = 4 \quad (\text{senza epistasi}).$$

La perturbazione epistatica $\tilde{\epsilon}(p,q)$ diventa, nella variabile angolare $\theta_A = 2 \arcsin(\sqrt{p})$ e $\theta_B = 2 \arcsin(\sqrt{q})$:

$$\tilde{\epsilon}(\theta_A, \theta_B) = \tilde{\epsilon}(\sin^2(\theta_A/2), \sin^2(\theta_B/2)) =: \tilde{\epsilon}(\theta_A, \theta_B).$$

La perturbazione del tensore di Riemann in coordinate sferiche è più semplice perché la metrica imperturbata è piatta (su $S^1 \times S^1$, la curvatura sezionale del piano misto è zero):

$$\delta R_{\{\theta_A \theta_B \theta_A \theta_B\}} = -(1/2) \cdot \partial^2 \tilde{\epsilon} / \partial \theta_A \partial \theta_B,$$

e la curvatura sezionale nel piano (θ_A, θ_B) rispetto alla metrica sferica $g^{\{\text{Sph}\}}$ (con $g_{\{\theta_A \theta_A\}} = g_{\{\theta_B \theta_B\}} = 1/4$, $g_{\{\theta_A \theta_B\}} = 0$) è:

$$K_{\{\theta_A \theta_B\}} = \delta R_{\{\theta_A \theta_B \theta_A \theta_B\}} / (g^{\{\text{Sph}\}}_{\{\theta_A \theta_A\}} g^{\{\text{Sph}\}}_{\{\theta_B \theta_B\}}) = -(1/2)(\partial^2 \tilde{\epsilon} / \partial \theta_A \partial \theta_B) / (1/16) = -8 \cdot \partial^2 \tilde{\epsilon} / \partial \theta_A \partial \theta_B.$$

Riscrivendo in variabili originali p, q : $\partial \theta / \partial p = 1/\sqrt{p(1-p)}$, dunque $\partial^2 \tilde{\epsilon} / \partial \theta_A \partial \theta_B = \partial^2 \tilde{\epsilon} / \partial p \partial q \cdot p(1-p) \cdot q(1-q)$. Sostituendo:

$$K_{\{pq\}} = -8 \cdot (\partial^2 \tilde{\epsilon} / \partial p \partial q) \cdot p(1-p) \cdot q(1-q).$$

Nota: questo risultato differisce dalla formula del §V.4 e delle Sezioni Corrette per un fattore numerico (8 vs 1/2). La discrepanza viene dalla normalizzazione del raggio della sfera ($r = 1/2$ nella nostra convenzione) e dalla definizione di "curvatura sezionale" rispetto alla metrica di Shahshahani vs la metrica sferica. Il risultato fisicamente significativo è che $K_{\{pq\}}$ è proporzionale a $\partial^2 \tilde{\epsilon} / \partial p \partial q$ con un fattore positivo $p(1-p)q(1-q)$; il prefattore esatto dipende dalla normalizzazione. Nel corpo della monografia e nelle Sezioni Corrette si usa la normalizzazione rispetto alla metrica di Shahshahani; nell'Appendice F si usa la metrica sferica. Entrambe le convenzioni sono interne alla letteratura. La predizione qualitativa — epistasi sinergica dà $K < 0$ (divergenza traiettorie), antagonista dà $K > 0$ (convergenza) — è invariante per cambio di normalizzazione positiva.

F.2 — Stima di $K_{\{pq\}}$ da dati di deep mutational scanning

Struttura dei dati DMS. Un esperimento di deep mutational scanning (DMS) su una proteina di lunghezza L produce una matrice di fitness $W(h)$ per ogni aplotipo $h \in \{0,1\}^L$ (wild-type = 0, mutante = 1 in ogni posizione), tipicamente con $L \approx 100-300$ sostituzioni aminoacidiche. Non tutti i 2^L aplotipi sono misurati; i dati tipici coprono tutti i singoli mutanti (L voci), tutte le coppie ($L(L-1)/2$ voci) e un campione casuale degli aplotipi superiori.

Stima dell'epistasi additiva. Il coefficiente di epistasi pairwise tra i siti i e j è:

$$\epsilon_{\{ij\}} = W(h_{\{ij\}}) - W(h_i) - W(h_j) + W(h_0),$$

dove $h_{\{ij\}}$ è l'aplotipo doppio mutante, h_i e h_j i singoli mutanti, h_0 il wild-type. Per dati continui con frequenze alleliche p_i e q_j , la curvatura epistatica è stimata da:

$$K_{\{ij\}}(\hat{p}_i, \hat{q}_j) = -c \cdot \hat{\epsilon}_{\{ij\}} \cdot \hat{p}_i(1-\hat{p}_i) \cdot \hat{q}_j(1-\hat{q}_j),$$

dove $\hat{p}_i$ e $\hat{q}_j$ sono le frequenze alleliche stimate nella popolazione al tempo dell'esperimento (o le frequenze intermedie di un esperimento di evoluzione controllata), c è il prefattore di normalizzazione scelto per la convenzione metrica adottata, e $\hat{\epsilon}_{\{ij\}}$ è la stima dell'epistasi dalla formula sopra.

Protocollo in 5 passi:

Passo 1. Condurre l'esperimento DMS misurando $W(h_0)$, $W(h_i)$ per tutti i siti i , e $W(h_{\{ij\}})$ per tutte le coppie di siti (i,j) di interesse.

Passo 2. Calcolare $\epsilon_{\{ij\}} = W(h_{\{ij\}}) - W(h_i) - W(h_j) + W(h_0)$ per tutte le coppie.

Passo 3. Stimare le frequenze alleliche p_i , q_j nella popolazione (da sequenziamento profondo di pool evolutivi o da assunzioni di equilibrio di Hardy-Weinberg).

Passo 4. Calcolare $K_{\{ij\}}(\hat{p}_i, \hat{q}_j)$ con la formula sopra e costruire la matrice di curvatura $n \times n$.

Passo 5. Identificare le coppie di loci con $|K_{\{ij\}}| > \text{soglia}$ (determinata dal test di predizione IX.4) come candidati per il criterio di compensazione epistatica: $\sqrt{|K_{\{ij\}}|} \cdot d_S(\hat{p}_i, p^*_i)$ vs π , dove p^*_i è la frequenza al punto fisso previsto dalla selezione.

Limitazioni. (a) La formula usa l'epistasi additiva al prim'ordine; epistasi di ordine superiore (tre o più siti) richiederebbe una parametrizzazione di Fourier dello spazio degli aplotipi, computazionalmente fattibile per $L \leq 20$. (b) La stima di $\hat{p}_i$ richiede un esperimento di evoluzione controllata (come LTEE per batteri, o evoluzione seriale per virus); in sistemi naturali, le frequenze devono essere inferite dal campionamento. (c) L'epistasi $\epsilon_{\{ij\}}$ varia con il background genetico (epistasi di terzo ordine): $K_{\{ij\}}$ è un'approssimazione di campo medio valida quando l'epistasi di background è piccola rispetto a $\epsilon_{\{ij\}}$.

F.3 — Applicazione numerica: modello NK

Il modello NK. Il modello NK di Kauffman (1993) assegna, a ogni sito i di un genoma di lunghezza N , una fitness contribution $f_i(h_i, h_{\{nb(i)\}})$ dove $nb(i)$ è un sottoinsieme di K altri siti ("vicini" nel senso dell'epistasi). La fitness totale è $W(h) = (1/N) \sum_i f_i$. Per $K=0$, il modello è additivo (piatto, $K_{\{ij\}} = 0$). Per $K=N-1$, tutti i siti interagiscono con tutti: massima epistasi, paesaggio adattativo caotico.

Curvatura attesa in NK. Per un modello NK con K vicini per sito e epistasi "media" ϵ (sampled uniformly from $[-\epsilon_0, \epsilon_0]$):

$$E[|K_{\{ij\}}|] \approx (c \cdot \epsilon_0 \cdot K/N) \cdot \bar{p}(1-\bar{p}) \cdot \bar{q}(1-\bar{q}),$$

dove $\bar{p} = \bar{q} = 1/2$ per frequenze equidistribuite e c è il prefattore di normalizzazione. Il prodotto $\bar{p}(1-\bar{p})\bar{q}(1-\bar{q})$ raggiunge il massimo in $\bar{p} = \bar{q} = 1/2$, dove vale $1/16$. La curvatura media è quindi $E[|K_{\{ij\}}|] \approx c \cdot \epsilon_0 \cdot K/(16N)$. Per $K/N = 0,1$ (epistasi moderata), $\epsilon_0 = 0,1$ (10% di variabilità di fitness), $c = 8$: $E[|K_{\{ij\}}|] \approx 0,005$. La distanza critica $L_{\{crit\}}$ per la compensazione epistatica è $d_S = \pi/\sqrt{|K|} \approx \pi/0,07 \approx 44$ "lunghezze geodetiche standard" — distanza molto grande, compatibile con la navigabilità del paesaggio NK per K moderato.

BIBLIOGRAFIA

- Akin, Ethan.** 1979. *The Geometry of Population Genetics*. Lecture Notes in Biomathematics 31. Berlin: Springer.
- Amari, Shun-ichi, e Hiroshi Nagaoka.** 2000. *Methods of Information Geometry*. Translations of Mathematical Monographs 191. Providence, RI: American Mathematical Society; Oxford: Oxford University Press.
- Aristotele.** [ca. 350 a.C.] 1998. *Fisica*. A cura di Luigi Ruggiu. Milano: Rusconi. [Traduzione di *Physics*.]
- Aristotele.** [ca. 350 a.C.] 1991. *Le parti degli animali*. Traduzione di Mario Vegetti. Roma-Bari: Laterza. [Traduzione di *Parts of Animals*.]
- Arnold, Vladimir I.** 1989. *Mathematical Methods of Classical Mechanics*. 2a ed. Graduate Texts in Mathematics 60. New York: Springer.
- Bhattacharyya, Anil Kumar.** 1943. "On a measure of divergence between two statistical populations

defined by their probability distributions." *Bulletin of the Calcutta Mathematical Society* 35: 99–109.

Bloom, Jesse D., Alpan Raval, e Claus O. Wilke. 2006. "Thermodynamics of neutral protein evolution." *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 103 (15): 5869–5874.

Chentsov, Nikolai N. 1982. *Statistical Decision Rules and Optimal Inference*. Translations of Mathematical Monographs 53. Providence, RI: American Mathematical Society. [Traduzione da Nauka, Mosca, 1972.]

Conway Morris, Simon. 2003. *Life's Solution: Inevitable Humans in a Lonely Universe*. Cambridge: Cambridge University Press.

Darwin, Charles. 1859. *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life*. London: John Murray.

da Silva, Ana Cannas. 2008. *Lectures on Symplectic Geometry*. Lecture Notes in Mathematics 1764. Berlin: Springer.

Dawkins, Richard. 1986. *The Blind Watchmaker*. New York: Norton.

do Carmo, Manfredo Perdigão. 1992. *Riemannian Geometry*. Boston: Birkhäuser.

Domingo, Esteban, e John J. Holland. 1997. "RNA virus mutations and fitness for survival." *Annual Review of Microbiology* 51: 151–178.

Drake, John W. 1993. "Rates of spontaneous mutation among RNA viruses." *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 90 (9): 4171–4175.

Drake, John W., Brian Charlesworth, Deborah Charlesworth, e James F. Crow. 1998. "Rates of spontaneous mutation." *Genetics* 148 (4): 1667–1686.

Eigen, Manfred. 1971. "Self-organization of matter and the evolution of biological macromolecules." *Naturwissenschaften* 58 (10): 465–523.

Elena, Santiago F., e Richard E. Lenski. 2003. "Evolution experiments with microorganisms: the dynamics and genetic bases of adaptation." *Nature Reviews Genetics* 4 (6): 457–469.

- Ewens, Warren J.** 1989. "An interpretation and proof of the fundamental theorem of natural selection." *Theoretical Population Biology* 36 (2): 167–180.
- Fisher, Ronald A.** 1930. *The Genetical Theory of Natural Selection*. Oxford: Clarendon Press.
- Frank, Steven A.** 1997. "The Price equation, Fisher's fundamental theorem, kin selection, and causal analysis." *Evolution* 51 (6): 1712–1729.
- Gould, Stephen Jay.** 1989. *Wonderful Life: The Burgess Shale and the Nature of History*. New York: Norton.
- Gould, Stephen Jay, e Niles Eldredge.** 1972. "Punctuated equilibria: an alternative to phyletic gradualism." In *Models in Paleobiology*, a cura di Thomas J. M. Schopf, 82–115. San Francisco: Freeman, Cooper.
- Haigh, John.** 1978. "The accumulation of deleterious genes in a population — Muller's Ratchet." *Theoretical Population Biology* 14 (2): 251–267.
- Hamilton, William D., Robert Axelrod, e Reiko Tanese.** 1990. "Sexual reproduction as an adaptation to resist parasites (a review)." *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 87 (9): 3566–3573.
- Herron, Matthew D., Joshua M. Borin, Jacob C. Boswell, Jillian Walker, I-Chen K. Chen, Charles A. Knox, Margrethe Boyd, Frank Rosenzweig, e William C. Ratcliff.** 2019. "De novo origins of multicellularity in response to predation." *Scientific Reports* 9: 2328.
- Hofbauer, Josef, e Karl Sigmund.** 1998. *Evolutionary Games and Population Dynamics*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Hsu, Elton P.** 2002. *Stochastic Analysis on Manifolds*. Graduate Studies in Mathematics 38. Providence, RI: American Mathematical Society.
- Hunt, Gene.** 2007. "The relative importance of directional change, random walks, and stasis in the evolution of fossil lineages." *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 104 (47): 18404–18408.
- Jacob, François.** 1977. "Evolution and tinkering." *Science* 196 (4295): 1161–1166.

- Karlin, Samuel, e Howard M. Taylor.** 1981. *A Second Course in Stochastic Processes*. New York: Academic Press.
- Kauffman, Stuart A.** 1993. *The Origins of Order: Self-Organization and Selection in Evolution*. New York: Oxford University Press.
- Kimura, Motoo.** 1983. *The Neutral Theory of Molecular Evolution*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Kryazhimskiy, Sergey, Daniel P. Rice, Elizabeth R. Jerison, e Michael M. Desai.** 2014. "Global epistasis makes adaptation predictable despite sequence-level stochasticity." *Science* 344 (6191): 1519–1522.
- Lande, Russell.** 1979. "Quantitative genetic analysis of multivariate evolution, applied to brain:body size allometry." *Evolution* 33 (1): 402–416.
- Lee, John M.** 2018. *Introduction to Riemannian Manifolds*. 2a ed. Graduate Texts in Mathematics 176. New York: Springer.
- Lenski, Richard E., Michael R. Rose, Suzanne C. Simpson, e Scott C. Tadler.** 1991. "Long-term experimental evolution in *Escherichia coli*. I. Adaptation and divergence during 2,000 generations." *American Naturalist* 138 (6): 1315–1341.
- Margulis, Lynn.** 1970. *Origin of Eukaryotic Cells*. New Haven, CT: Yale University Press.
- Maynard Smith, John.** 1978. *The Evolution of Sex*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Maynard Smith, John, e Eörs Szathmáry.** 1995. *The Major Transitions in Evolution*. Oxford: W. H. Freeman.
- Michod, Richard E.** 1999. *Darwinian Dynamics: Evolutionary Transitions in Fitness and Individuality*. Princeton, NJ: Princeton University Press.
- Monod, Jacques.** 1970. *Le Hasard et la Nécessité: Essai sur la philosophie naturelle de la biologie moderne*. Paris: Éditions du Seuil.
- Otsuka, Jun.** 2016. "Causal foundations of evolutionary genetics." *British Journal for the Philosophy of Science* 67 (3): 247–269.

- Perelson, Alan S., Avidan U. Neumann, Martin Markowitz, John M. Leonard, e David D. Ho.** 1996. "HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time." *Science* 271 (5255): 1582–1586.
- Price, George R.** 1970. "Selection and covariance." *Nature* 227 (5257): 520–521.
- Rauch, Harry E.** 1951. "A contribution to differential geometry in the large." *Annals of Mathematics* 54 (1): 38–55.
- Shahshahani, Siavash.** 1979. *A New Mathematical Framework for the Study of Linkage and Selection*. Memoirs of the American Mathematical Society 211. Providence, RI: American Mathematical Society.
- Sober, Elliott.** 1984. *The Nature of Selection: Evolutionary Theory in Philosophical Focus*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Thom, René.** 1954. "Quelques propriétés globales des variétés différentiables." *Commentarii Mathematici Helvetici* 28: 17–86.
- Walsh, Denis M.** 2015. *Organisms, Agency, and Evolution*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Weinreich, Daniel M., Nigel F. Delaney, Mark A. DePristo, e Daniel L. Hartl.** 2006. "Darwinian evolution can follow only very few mutational paths to fitter proteins." *Science* 312 (5770): 111–114.
- Wright, Sewall.** 1932. "The roles of mutation, inbreeding, crossbreeding and selection in evolution." In *Proceedings of the Sixth International Congress of Genetics*, Vol. 1, 356–366. Ithaca, NY.
- Zuckerkindl, Emile, e Linus Pauling.** 1965. "Evolutionary divergence and convergence in proteins." In *Evolving Genes and Proteins*, a cura di Vernon Bryson e Henry J. Vogel, 97–166. New York: Academic Press.

